FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

42

LE STROMA OVARIEN A LA MENOPAUSE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 6 Avril 1967

par

Claude VALLETTE

Né le 4 Août 1935, à Marseille (Bouches-du-Rhône)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

M. le Professeur J. CHOSSON, *Président du Jury de Thèse*

MM. les Professeurs : P. LAFFARGUE, H. SERMENT, H. RUF. } *Assesseurs*

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE STROMA OVARIEN A LA MENOPAUSE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 6 Avril 1967

par

Claude VALLETTE

Né le 4 Août 1935, à Marseille (Bouches-du-Rhône)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

M. le Professeur J. CHOSSON, *Président du Jury de Thèse*

MM. les Professeurs : P. LAFFARGUE, H. SERMENT, H. RUF. } *Assesseurs*

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : H. GASTAUT *Assesseurs :* Ch. GREBUS et J. CHARPIN

Attaché principal - Chef des Services administratifs : P. MOUCHET

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs honoraires

MM. MONGES, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI, DE VERNEJOUL, GIRAUD, MERCIER, MARONNEAUD, VIGNOLI.

Professeurs titulaires de chaires

	MM.
Anatomie	GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Virologie	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique et Hydrologie	PASTOR
Chimie biologique	DERRIEN
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	LENA
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique de Chirurgie thoracique	DOR
Clinique dermatologique	HADIDA
Clinique d'endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique médicale	N...
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale thérapeutique et des Maladies du Sang	OLMER
Clinique des Maladies infectieuses	RAYBAUD
Clinique des Maladies des Voies digestives et de la Nutrition	MONGES (H.)

UNIV. LEIDEN BIBL.

	MM.
Clinique médicale infantile	BERNARD (R.)
Clinique de Neurologie	BOUDOURESQUES
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique pneumo-phtisiologique	CHARPIN
Clinique psychiatrique	SUTTER
Clinique rhumatologique	RECORDIER
Clinique stomatologique	N...
Clinique urologique	DUCASSOU
Electroradiologie	LEGRE
Histologie et Embryologie	PICARD
Histologie et Embryologie	STAHL
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	GRANJON
Pathologie interne	MOUREN
Pharmacie chimique et Législation pharmaceutique	CRISTAU
Pharmacie galénique et Matière médicale	BERNARD (P.)
Pharmacologie pharmaceutique	N...
Physiologie	MORIN
Physiopathologie des Voies respiratoires	LAVAL
Physique	DUBOULOZ
Physique médicale	ROUX
Thérapeutique	PIERI
Toxicologie	VIALA
Zoologie et Microbiologie	GREBUS

Professeurs titulaires à titre personnel

	MM.
Chirurgie	BOURGEON (R.)
Ophtalmologie	FARNARIER
Chirurgie thoracique et Chirurgie du Cœur	HOUEL
Chirurgie générale	IMBERT
Obstétrique et Gynécologie	JAHIER
Anatomie pathologique	LAFFARGUE
Pharmacodynamie et Biologie humaine	MERCIER (J.)
Pédiatrie	ORSINI
Anatomie pathologique	PAYAN
Chirurgie	SERAFINO
Microbiologie	TAMALET
Oto-Rhino-Laryngologie	TISSIE

Professeurs sans chaire

MM. DEPIEDS, DESANTI, GEVAUDAN, CORRIOL, SERMENT.

Maîtres de conférences agrégés

MM.	MM.	MM.
ACHARD	DUMON	MURATORE
ARDISSON	FRANÇOIS	NICOLI
ARNOUX (A.)	FOURNIER	PLASSE
BARET	GARCIN	RAYBAUD (C.)
BATTESTI	GASCARD	REYNAUD
BERNARD (P.M.)	GAUTHIER	RICHAUD
BIMAR	GAYTE-SORBIER	RICHELME
BOUYALA	GIRAUD (F.)	ROLLAND
BUISSON	GHIGLIONE	SALAMON
BUREAU	GRIMAUD	SARACCO
CARCASSONNE (M.)	GUERINEL	SARLES
CLAUSTRE	HUGUET	SEDAN
CHEVROT	IMBERT (P.)	SEITE
CODACCIONI	JOUVE (Mme)	SOULAYROL
COMBALBERT	JULLIEN	TARANGER
COURBIER	KAPHAN	TATOSSIAN
CREVAT	LANZA (M.)	TOGA
DALMAS	LOUCHET	VITRY
DELMONT	MONGIN	ZWIRN
DOR	MONTIES	

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.
BERARD	COMITI	MONGES (A.)
BREMOND	GARES	REBOUD
BRICOT	GERARD	RUF
CARCASSONNE (Y.)	JEAN	SIMONIN
CASANOVA	LACHARD	TEMIME
COIGNET	MICHOTEY	TRIFAUD

Agrégés libres

MM.	MM.
BERTHIER	GAMBARELLI
BOURRET	OLLIVIER
CHAUVIN	OURGAUD
DEVIN	PAOLI
FIGARELLA	

A MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR PIERRE VALLETTE

Je lui dois sûrement le gène obstétrical. Il m'a tracé la route, je m'efforcerai de la suivre.

A MON GRAND-PÈRE

MONSIEUR CÉSAR BERGONZI

Sa grande bonté et sa valeur humaine me seront toujours un exemple.

A MA GRAND-MÈRE

Elle me pardonnera mes jeunes années...

A MES PARENTS

LE DOCTEUR ET MADAME ANDRÉ VALLETTE

Je leur dois tout.

A MA SŒUR FRANÇOISE ET A JACQUES

A NATHALIE

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CHOSSON

Professeur de la Clinique Obstétricale et Gynécologique

Interne dans votre Service, j'ai bénéficié de votre expérience et de la clarté de votre enseignement.

Admis au nombre de vos élèves, que ce modeste travail soit la marque de ma gratitude et de ma respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur P. LAFFARGUE

Pardonnez toutes les insuffisances de ce travail sur un sujet qui vous est cher.

Sans votre participation et vos conseils, je n'aurais pu aboutir dans un domaine qui m'était souvent inconnu.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur H. SERMENT

Vous m'aviez assuré votre concours, mais votre dynamisme et votre savoir ont fait de ce travail votre œuvre.

Qu'il me soit permis d'exprimer ma profonde gratitude pour les heures que vous m'avez consacrées et de vous assurer de mon fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé H. RUF

Vous avez toujours manifesté à mon égard la plus grande amitié. Votre enseignement de tous les instants est pour moi une école incomparable.

Croyez à ma reconnaissance et à mon entier dévouement.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

Monsieur le Professeur E. GASCARD

Monsieur le Docteur M. ARNAUD

Monsieur le Professeur M. SALMON

Monsieur le Professeur M. AUDIER

Monsieur le Professeur R. POINSO (*in memoriam*)

Dont j'ai eu l'honneur d'être l'Externe.

Monsieur le Docteur BATTESTI

Monsieur le Professeur H. SARLES

Monsieur le Professeur M. SALMON

Monsieur le Professeur J. CHOSSON

Monsieur le Professeur Agrégé G. PLASSE

Monsieur le Professeur Agrégé J. PAOLI

Monsieur le Professeur J. VAGUE

Monsieur le Professeur Agrégé J. FIGARELLA

Monsieur le Professeur F. CARCASSONNE

Dont j'ai eu l'honneur d'être l'Interne.

A Monsieur le Professeur J. GRISOLI

Vous nous avez accepté dans votre Laboratoire et appris la base de toute chirurgie.

Soyez assuré de notre gratitude et de notre très grand respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé G. PLASSE

Votre bienveillance a toujours été pour moi très vive, votre enseignement précieux.

Je tiens à vous en remercier et vous prie de croire à mon plus grand respect.

A Monsieur le Docteur BONNEAU

Je lui dois une très grande partie du matériel de ce travail.

Qu'il soit assuré de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur P. MOURGUES

Vous avez été l'un des premiers à me faire confiance.

C'est une joie que de vous en remercier publiquement.

A MES CHEFS D'ÉCURIE

Monsieur le Docteur P. CASTERET

Monsieur le Docteur CANAVÈSE

Monsieur le Docteur J.-M. PAOLI

Monsieur le Professeur Agrégé G. FRANÇOIS

Monsieur le Professeur Agrégé J.-F. HUGUET

Monsieur le Professeur Agrégé G. GUÉRINEL

Monsieur le Professeur Agrégé V. DOR

Je leur dois ma réussite aux concours.

Au Docteur FELCE

Au Docteur VARETTE

Merci de votre aide précieuse.

A L. POGGI - A. GOUDARD
M. ARGÈME - F. PRUDHOMME

Internes des Hôpitaux

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A TOUS MES AMIS

A MESDAMES LES SAGES-FEMMES
ET AU PERSONNEL
DE LA MATERNITÉ DE LA BELLE-DE-MAI
ET DE LA CLINIQUE OBSTÉTRICALE DE MARSEILLE

INTRODUCTION

Une définition précise de la ménopause ne peut être proposée ; l'arrêt des règles qui en est le symptôme principal est parfois intermittent, les troubles qui l'accompagnent ou le précèdent sont variables et différents d'un sujet à l'autre. Leur explication pathogénique ne peut se contenter de la notion simpliste de l'arrêt total des fonctions ovariennes tel qu'il apparaît au cours de la castration ; tout concourt à démontrer que pendant une longue période transitoire la femme qui n'a plus ses règles, conserve une activité œstrogénique appréciable.

Attribuer cette activité à une vicariance hormonale d'origine surrénalienne explique mal les différences fondamentales qui existent entre la ménopause et le syndrome brutal de la castration au cours duquel ne paraît guère jouer cette vicariance.

On est ainsi conduit à penser que l'ovaire, malgré les pertes de ses maturations folliculaire et progestative, a conservé une certaine activité et nous avons toutes les raisons de croire qu'elle siège dans le stroma.

En pleine période d'activité génitale, le stroma fournit la thèque interne péri-folliculaire ; cette métaplasie paraît induite par le développement de la granulosa ou en tout cas lui est conjointe. Mais cette dépendance peut disparaître dans certains cas : les thécomes en sont l'exemple le plus connu. Les hyperplasies isolées du stroma, capables de reproduire les symptômes des thécomes, le sont beaucoup moins.

Nous avons pensé qu'elles n'étaient peut-être que l'exagération d'un processus physiologique, que le stroma pouvait normalement agir en glande autonome et se charger de l'activité vicariante plus ou moins réduite qui caractérise la femme pendant les nombreuses années qui suivent l'arrêt des règles. Nous fûmes alors amenés à discuter les points suivants :

— Rapport du stroma de l'ovaire avec les métrorragies post-ménopausiques.

— Rapport du stroma de l'ovaire avec les néoplasies de l'endomètre.

— Rapport du stroma de l'ovaire avec les thécomes.

Ces faits, au prime abord un peu disparates, nous permettent d'explorer les différentes voies offertes au stroma ovarien durant la ménopause.

Nous avons réuni pour cela 120 observations cliniques et anatomo-pathologiques concernant des femmes ménopausées. Elles ont été classées sous quatre rubriques :

1° Métrorragies post-ménopausiques.

2° Carcinomes de l'endomètre.

3° Thécomes.

4° Groupes témoins.

CHAPITRE I

ETUDE EMBRYOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE DU STROMA OVARIEN

A. — Embryologie

L'ovaire comme l'ensemble du système génito-urinaire provient de la partie ventrale du corps de Wolf, faisant saillie dans la cavité cœlomique, née aux dépens de l'ébauche mésodermique primitive. L'ébauche génitale produite par l'épithélium cœlomique et constituée par un amas de cellules mésenchymateuses, apparaît au stade de l'embryon humain de 8 mm. Elle est ensuite colonisée par les gonoblastes qui, sur place, induisent le développement des gonades.

Les interprétations de cette édification sont demeurées divergentes et nous ne nous étendrons pas sur les différentes théories de l'embryogénèse ovarienne.

— La théorie classique, développée par KOLLIKER, WALDEYER, MIHALKOWITZ, décrit deux poussées successives de l'épithélium germinatif d'origine mésothéliale au sein du mésenchyme, la première est mâle la seconde est femelle, aboutissant aux cordons de Valentin-Pfluger. Leur fragmentation produit les follicules primordiaux qui s'organisent autour d'un ovocyte.

— La théorie de FÉLIX (1912) admet que toutes les formations de l'ovaire sont d'origine mésothéliale et nie les poussées germinatives.

— Celles de FISCHELL et de Vera DANTCHAKOFF (1929) dénient toutes qualités germinatives à l'épithélium cœlomique. Tous les organites seraient alors d'origine mésenchymateuse.

— Witchi, enfin, a décrit trois constituants spécifiques d'origine et de fonction dans l'ovaire embryonnaire au stade dit d'indifférenciation sexuelle :

D'abord, les cellules germinales ou gonocytes primaires qui, séparées initialement des cellules souches, migrent ensuite dans la gonade primitive. Source unique des gamettes, elles définissent le sexe et représentent le véritable inducteur des processus de différenciation sexuelle.

Ensuite, le cortex, épaississement du mésothélium péritonéal, donnera les cellules granuleuses de l'ovaire et les cellules de Sertoli du testicule.

Enfin, la médullaire née comme la surrénale du blastème mésonéphrotique ; origine des cellules interstitielles dans les deux sexes, elle contribue dans l'ovaire à la formation des thèques. Pour lui, en effet, les cellules médullaires colonisent secondairement le cortex et fournissent tous les éléments thécaux (d'où leur potentialité androgénique).

Witchi aboutit alors à la formation de l'ovaire définitif dont l'unité fonctionnelle est le follicule : organite contenant une cellule reproductrice, l'ovocyte. Il est entouré par des cellules d'origine mésothéliale constituant la granulosa, elle-même entourée par des cellules d'origine mésenchymateuse, les cellules thécales, qui après régression vont devenir le stroma de l'ovaire.

Nous pensons avec notre Maître, le Professeur Laffargue, que la théorie mésenchymateuse, quelles qu'en soient les variantes, est celle qui rend le mieux compte des faits anatomo-pathologiques.

B. — Evolution histologique de l'ovaire au cours de l'âge

1) Ovaire du fœtus et de l'enfant

L'ovaire atteint sa constitution définitive vers cinq mois et demi ; ses organites commencent alors à fonctionner (P. Rosa) ; leur évolution explique la formation du stroma adulte définitif.

Les follicules primordiaux subissent une ébauche de transformation, mais la régression débute généralement avant qu'ils n'aient atteint le stade de follicule cavitaire. C'est le phénomène de l'atrésie folliculaire. Celui-ci a deux conséquences : il entraîne une diminution rapide du nombre des follicules. De 5 à 6 millions à la trentième semaine de la vie intra-utérine, les follicules primordiaux ne seront plus que 400.000 environ à la naissance. La régression folliculaire rend au stroma tout un contingent de cellules thécales péri-folliculaires qui perdent leur aspect épithélial et sécrétant pour prendre celui d'un fibroblaste et venir grossir le stroma où elles paraissent mises en réserve.

En somme, si le stroma initial a servi surtout à la constitution des follicules primordiaux, le stroma cortical de l'ovaire pubertaire et adulte est fait d'éléments régressifs qui sont presque tous passés par l'état de cellules thécales (Potter, Schwarzt et Young, 1950).

2) Histologie de la glande adulte en activité génitale

L'ovaire comprend plusieurs zones cellulaires :

— un mésothélium germinatif de surface ;

— un épaississement cortical appelé abusivement albuginées ;

— le cortex ;

— le hile ovarien.

Le cortex est constitué par le stroma de l'ovaire où se rangent les follicules, éléments nobles de la glande.

a) Aspect statique du stroma

Constitution histologique :

Le stroma ovarien est formé d'un feutrage de cellules parallèlement orientées, sous-tendu par une trame fibrillaire, délicate et fragile. Les cellules sont petites, allongées, avec un cytoplasme basophile très étroit et un noyau croûteleux. Cette grande densité cellulaire (stroma sarcomatoïde) donne à ce tissu conjonctif une physionomie bien particulière, fort différente du tissu conjonctif commun. Ce ne sont pas des fibroblastes banaux comme le démontrent leurs aptitudes à former les thèques péri-folliculaires. Néanmoins, ils conservent toutes les possibilités des tissus conjonctifs, en particulier celle de cicatriser les follicules et les corps jaunes, sous forme de dépôt collagénique abondant. Cette structure se retrouve identique sur toute son étendue.

Topographie :

Il occupe toute la zone corticale, sauf les volumes pris par les divers organites logés dans cette zone. Bien délimité à la surface où il confine au mésothélium, ses limites sont moins précises dans la profondeur où il se continue avec le tissu conjonctif du hile.

b) Aspect dynamique

Il est le siège d'une double évolution, d'une part dans l'espace, d'autre part dans le temps.

Evolution dans l'espace :

C'est la formation des thèques autour des follicules. Les cellules du stroma ne subissent la transformation thécale qu'à partir du stade du follicule cavitaire. Elles deviennent alors polyédriques, volumineuses avec des fines gouttelettes graisseuses. Elles se groupent autour de capillaires pour former une véritable glande endocrine thécale. Jusqu'au moment de la transformation de la granulosa en corps jaune, la thèque est séparée de la granulosa avasculaire par la membrane de Slavjanski. La thèque se sépare ensuite en deux couches :

— la thèque interne est formée de grosses cellules de type endocrinien avec des enclaves lipidiques ;

— la thèque externe, à structure plus dense, est constituée de cellules fusiformes dont la limite est imprécise avec le stroma proprement dit.

Evolution dans le temps :

La formation des thèques autour des follicules représente le premier temps d'un cycle complet :

1° Lorsque le follicule se transforme en corps jaune, la granulosa acquière la structure d'une glande endocrine. Ses cellules prennent l'aspect épithélial, se chargent de corps gras, on dit qu'elles se lutéinisent, elle reçoit alors sa vascularisation de la thèque interne, phénomène qui s'accompagne d'une disparition de la membrane de Slavjanski. Quant aux cellules thécales elles-mêmes, elles augmentent de volume et se chargent de graisses, on dit pour elles aussi qu'elles sont lutéinisées.

2° Ces cellules sont alors appelées théco-lutéiniques. Elles vont participer à la constitution de la membrane lutéale fournissant en particulier les cellules K dont le rôle endocrinien n'est pas encore entièrement précisé. Après épuisement fonctionnel survient l'involution folliculaire ou progestative et les cellules thécales dédifférenciées retournent au stroma voisin. Cependant les cellules thécales persistent plusieurs jours et plusieurs semaines après la déchéance de la granulosa. Dans certains cas d'hyperthécose, ce phénomène devient particulièrement accusé.

Tout ceci souligne le rôle étendu de la glande thécale ; son activité dépasse largement le stade folliculaire. Au cours de la grossesse, les transformations de la thèque sont d'intensité remarquable, pouvant aller jusqu'à la formation de véritables adénomes au sein du stroma (adénomes thécaux de Dubreuil).

Cette double évolution autour du follicule se retrouve lorsque l'on considère l'ensemble de la corticale ovarienne.

Dans le volume de l'ovaire, tout le tissu fonctionnel n'est pas actif aux mêmes zones.

De même dans le temps, les poussées maturatives à chaque cycle n'aboutissent qu'à l'évolution complète d'un seul follicule, en principe, les autres involuant à partir du stade variable où les avaient conduit leurs transformations, soit vers la sclérose, soit vers la dégénérescence kystique, mais assurant entre les poussées menstruelles une sécrétion œstrogénique de base.

c) Rappel physiologique

Cette description fait apparaître une interdépendance à première vue très importante de la thèque et de la granulosa. On les devine commandées par des mécanismes hormonaux communs. Nous ne reviendrons pas sur l'action de F.S.H. et de L.H. dans ces méca-

nismes et nous n'insisterons pas non plus sur le rôle d'induction dévolu à la granulosa. Bien au contraire, il nous paraît utile de souligner certaines failles dans la dépendance du stroma et de la thèque vis-à-vis de la granulosa. Quelques points précis sont remarquables à ce sujet :

— survie prolongée de la thèque après la disparition de la granulosa ;

— transformation théco-lutéinique de la thèque péri-folliculaire au cours de la grossesse, alors que la granulosa ne subit sa transformation lutéale que de façon très inconstante. Nous avons aussi noté ce fait sur les ovaires de nouveau-né au cours de la crise génitale.

Nous n'entrerons pas dans le détail de ces mécanismes régulateurs qui ne pourraient nous conduire qu'à évoquer des hypothèses. Nous ne voulons retenir que la possibilité d'une indépendance thécale.

3) Le stroma au cours de la ménopause

Au fur et à mesure que l'on approche de la ménopause, l'ovaire contient de moins en moins de follicules primordiaux. Les maturations folliculaires sont de moins en moins nombreuses, mais il persiste des follicules à évolution avortée qui expliquent l'anovulation, l'œstrogénie persistante et la métrose hyperplasique. On trouve en revanche de plus en plus de corps fibreux et de formations cicatricielles provenant des organites ayant involué au cours de la vie génitale. En outre, le stroma restant poursuit son involution, ses cellules se rétrécissent, se tassent essentiellement à cause de la diminution de leur noyau. Il se produit une transformation fibreuse progressive (Dubreuil, Saurano), mais certains auteurs signalent (Zuckerman, Watzka), chez des sujets âgés, la présence de cellules du stroma hyperplasique formant des nodules, entourées de fibres collagènes grossières.

C'est cette évolution post-ménopausique que nous étudierons tout particulièrement, guidée par deux constatations :

a) le stroma ne se fibrose pas brutalement, mais régresse très progressivement, ce qui explique la période transitoire qui précède l'involution sénile des organes génitaux ;

b) la possibilité de son hyperplasie fonctionnelle, loin de la ménopause, capable de réaliser certains tableaux d'œstrogénie anormale pour cet âge.

CHAPITRE II

MATERIEL D'ETUDE ET CORRELATIONS ANATOMO-CLINIQUES

Nos hypothèses de travail nous ont conduit à étudier 120 observations anatomo-cliniques que nous avons classées en quatre groupes :

— Le premier concerne des femmes qui ont présenté des métrorragies post-ménopausiques et chez certaines desquelles nous avons trouvé des signes d'une activité œstrogénique. Nous avons voulu rechercher les liens qui existent entre l'état anatomique des ovaires et ces signes cliniques.

— Le deuxième est celui de femmes porteuses d'une néoplasie de l'endomètre que certains pensent devoir être rattaché à une hyperœstrogénie. Nous avons essayé de voir s'il était possible de mettre en évidence au niveau de l'ovaire la source des éventuels œstrogènes.

— Le troisième groupe représente une série de thécomes ovariens dont nous avons étudié l'ovaire contro-latéral à la recherche d'une hyperplasie conjointe. Nous pensons, en effet, que les thécomes ne représentent qu'une manifestation tumorale d'un état hyperplasique particulièrement accusé.

— Enfin, un groupe témoin de femmes qui ont présenté une ménopause en apparence normale et qui nous permettra surtout de préciser l'involution progressive du stroma ovarien.

A. — Tableaux des observations

Nous avons condensé et réuni nos différentes observations en tableaux, mettant seulement en exergue les 8 observations de métrorragies post-ménopausiques avec signes d'œstrogénie.

I. — LES OVAIRES DE METRORRAGIES POST-MENOPAUSIQUES DITES IDIOPATHIQUES

Nous apportons 27 observations dont 18 ont été explorées dans l'optique d'une origine hormonale depuis la dernière statistique de notre Maître, le Professeur SERMENT.

1) 7 cas où l'on retrouve des signes d'une œstrogénie en principe anormale à cet âge

Nous y joignons arbitrairement deux cas de tumeurs à stroma fonctionnel.

- **OBS. N° 1 * :** Madame Coe..., âgée de soixante-sept ans

Consulte en octobre 1963 pour métrorragies quotidiennes de sang rouge, apparues un mois auparavant et assez abondantes depuis quinze jours, sans coliques utérines ni fièvre. Cette malade, réglée pour la première fois à douze ans, a eu une seule grossesse à seize ans, suivie de cervicite et d'un prolapsus. La ménopause s'est installée sans histoire, en un an, à l'âge de cinquante-deux ans.

Trois ans auparavant, Mme C... a subi une amputation du sein gauche pour un cancer qui paraît actuellement guéri et, depuis un an, elle absorbe irrégulièrement et épisodiquement pour des douleurs rhumatismales des médicaments à base essentiellement de réserpine, sans hormones.

Cette malade, obèse, non hypertendue (T.A. : 16-8 ; examen cardiologique : normal), est curetée le 19 octobre 1963 : le col est béant ; il y a un prolapsus total de l'utérus ; la cavité utérine est de très grande capacité puisqu'elle admet pratiquement une curette jusqu'à sa partie moyenne. On retire une muqueuse hyperplasique. Après le curetage, l'écoulement de sang se tarit.

(*) Publiée dans les *Annales d'Endocrinologie*, 1964, **25**, 6 : 651-656 (H. SERMENT, J.C. GARRIGUES, P. LAFFARGUE, A. FELCE et J.L. CODACCIONI).

L'étude anatomo-pathologique conclut à une hyperplasie glandulo-kystique très certainement symptomatique d'une forte œstrogénie.

Cet examen nous incite à demander un bilan hormonal plus poussé qui donne les résultats présentés dans le tableau ci-dessous.

Ces résultats permettent de soupçonner une lésion ovarienne fonctionnelle. On pratique, le 7 novembre 1963, une colpo-hystérectomie totale en vue de prélever les ovaires et de traiter le prolapsus.

TABLEAU I

LABORATOIRE CLINIQUE ENDOCRINOLOGIQUE (Pr J. VAGUE)	Avant intervention	Après intervention			
	26/10/63	21/11/63	ACTH 23/11/63	27/1/64	27/3/64
Créatinine	1,2	0,7	0,6	1,2	1,1
17 C.S.	6,2 mg/24 h	4,1	13	4,4	4,7
17 O.H.	7,3 mg/24 h	8,8	11,5	6,7	5,6
Prégnandiol I	3,7 mg/24 h	1,8	2,9	2,7	1,75
Stéroïdes acétylhydrogènes	8,5 mg/24 h	3,3	5,5	1,4	1,6
Prégnanediol	3,4 mg/24 h	1,1	1,1	1,04	1,4
Prégnanetriol	2,9 mg/24 h	0,7	0,6	0,7	0
Prégnanetriolone	0 mg/24 h	0	0	0	0
Oestrone	20 mcg/24 h	15	22	10	4
Oestradiol	27 mcg/24 h	12	10	7	2
Oestriol	180 mcg/24 h	105	80	48	29

La pièce opératoire comporte un utérus fibromateux et des ovaires petits (préparation n° 42.366 B).

A) Col et vagin : le vagin présente un revêtement épithélial avec hyperacanthose et hyperkératose en surface. Le col a un revêtement également hyperplasique avec kératinisation en surface. Au niveau de la région endo-cervicale, on trouve quelques formations polypoïdes et quelques formations glandulaires kystiques. Les régions cervicales et endo-cervicales sont caractérisées par une paroi fibreuse avec des éléments collagéniques très importants.

B) L'endomètre est peu abondant, ce qui s'explique en raison du curetage antérieur. Cependant, sur nos coupes, nous retrouvons exactement les aspects rencontrés sur l'examen précédent. Il existe une hyperplasie glandulo-kystique très importante avec des formations kystiques. Nous n'avons trouvé aucun aspect de transformation maligne, mais néanmoins les éléments glandulaires présentent un état qui rappelle ce que l'on rencontre dans les tumeurs féminisantes.

C) Fibromes : il existe de nombreux nodules de léiomyome avec une sclérose collagénique importante.

D) Ovaires : des coupes en série ont été réalisées sur les deux ovaires. Sur le plus volumineux et sur l'une de ces coupes, nous trouvons un ancien corps jaune, fibreux, kystique entouré d'un stroma très nettement hyperplasique.

Dans ce stroma, au voisinage même du corps blanc, il existe une accumulation de cellules éosinophiles, granuleuses, à noyau bien dessiné. Ces cellules se groupent autour de capillaires pour prendre un aspect endocrinoïde. Elles doivent être considérées comme des cellules thécales hyperplasiques, issues des cellules du stroma ovarien. Leur disposition autour du très ancien corps jaune est peut-être à retenir.

Il s'agit de petits îlots adénomateux de cellules thécales et, malgré leur nombre certainement très faible, elles peuvent être tenues comme responsables du syndrome hyperfolliculinique.

- **OBS. N° 2 :** Madame Azag..., soixante-dix-sept ans

Il s'agit d'une femme ménopausée depuis vingt-six ans sans aucun trouble depuis, qui a reçu pour un prurit vulvaire 10 comprimés d'équigyne. Vingt jours après, elle présente une métrorragie abondante et brutale suivie de curetage ; hyperplasie de l'endomètre. Au bout de quinze jours, reprise de métrorragies et nouveau curetage sans aucun résultats thérapeutique, on retrouve la même hyperplasie de l'endomètre.

Le bilan hormonal nous apporte des valeurs basses et un test de stimulation freinage n'a apporté aucune modification aux résultats.

TABLEAU II : *Dosages hormonaux*

Laboratoire du Pr JAYLE, PARIS (Ecole de Puériculture)	18/12/64	5/2/65	Test de stimulation de freinage	16/2/65 Post-opératoire
Oestriol		5 mcg	5 mcg	
Oestrone + Oestradiol		13 mcg	5 mcg	
Phénolstéroïde	20 mcg/litre			
Prégnanetriol	2,2 mg/litre	0,1	traces	
Prégnandiol	1,5 mg/litre	traces	traces	1,9 mg
D.H.A.				
F.S.H.	160 US			160 US
17 cetos		2,5 mg	2,5 mg	

Devant la reprise et l'abondance des métrorragies, une hystérectomie d'hémostase doit être faite un mois plus tard, soit soixante-cinq jours après la fin du traitement par l'équigyne :

— l'utérus examiné est augmenté de volume mais de dimensions régulières. L'endomètre y est hyperplasique et les trompes sont normales ;

— l'ovaire gauche est réduit à un petit cordon fibreux mais cylindrique ; à droite, il est un peu plus volumineux et arrondi. Ils ne sont pas très durs et ils ont une teinte jaune chamois assez prononcée.

Examen histologique (préparation n° 39.722 C) :

— *Ovaires :* ils ne contiennent plus aucune formation folliculaire. Leur stroma est composé de volutes de cellules fusiformes à cytoplasme étroit. Ils ne sont pas fibreux mais ne contiennent aucune formation ayant une attitude sécrétoire évidente, cependant la coloration des graisses (Scarlack, rouge bleuâtre) permet de découvrir dans le cytoplasme des cellules fusiformes du stroma, groupées dans quelques champs, de fines gouttelettes de graisse neutre et de cholestérol.

— *Utérus :* le myomètre est infiltré de travées fibreuses, mais les fibres musculaires sont dans l'ensemble bien conservées. Les glandes sont assez nombreuses, quelquefois dilatées, rectilignes et recouvertes d'un épithélium cylindrique cilié unistratifié. Les cellules y sont comprimées et les noyaux paraissent disposés sur plusieurs rangs. On y trouve des mitoses. Le chorion est parcouru par des capillaires nombreux ; il est œdématié. Par place cependant, on note quelques phénomènes involutifs ; ailleurs, au contraire, l'endomètre est nettement hyperplasique, contenant des glandes kystiques. On note ailleurs un certain état d'hyperplasie basale avec début d'endométriose interne.

Le col est normal. Il est recouvert par un épithélium pavimenteux, épais, abondamment pourvu de cellules superficielles.

Les trompes sont formées de franges en partie sclérosées, mais recouvertes d'un épithélium normal contenant des cellules ciliées cylindriques. Les vaisseaux dans le hile de l'ovaire et le mésosalpinx sont sclérosés, quelques-uns sont oblitérés.

Conclusion : endomètre en activité proliférative folliculinique importante. Muqueuse vaginale en état d'imprégnation folliculinique. Les ovaires, malgré l'absence de toutes formations folliculiniques et malgré leur tetite taille, ont un stroma manifestement hyperplasique dont les cellules contiennent des graisses. Nous n'avons pas trouvé dans nos préparations de cellules sympathicotropes.

L'action des comprimés d'équigyne, absorbés trois mois auparavant, ne nous paraissent pas devoir être retenue pour cette hyperplasie récidivante de l'endomètre. L'hyperplasie a persisté bien après

l'élimination du produit et du curetage. On peut, par contre, se demander s'ils n'ont pas révélé l'hyperplasie du stroma ovarien préexistant.

• **OBS. N° 3 :** Madame Tout..., femme de soixante-dix ans

Paraît plus jeune que son âge et a présenté à plusieurs reprises, depuis les derniers mois, des épisodes congestifs mammaires et pelviens, et surtout des métrorragies durant quatre à cinq jours à intervalles irréguliers. La première a entraîné un curetage : métrose hyperplasique de l'endomètre. La troisième a suscité des explorations plus complètes : frottis, hystérographie, biopsie de l'endomètre qui ont éliminé toute néoplasie, enfin des dosages hormonaux dont les résultats sont les suivants. (Les tests de stimulation-freinage ne montraient pas de variations importantes. A signaler simplement une faible diminution des 17-cétostéroïdes.)

C'est, par contre, la seule observation où les F.S.H. sont bas avant l'intervention et augmentent ensuite.

TABLEAU III

Laboratoire du Pr JAYLE, PARIS (Ecole de Puériculture)	12/1/66 avant dexamethasone	18/1/66 après dexamethasone + H.C.G.	Contrôle 21/1/66	Contrôle post-opératoire (hystérectomie)
Volume urinaire	850	1040	1040	
Créatinine	1,10	0,75	0,86	
Prégnandiol	traces	traces	traces	traces
Prégnanetriol	0,2 mg	traces	traces	traces
Oestriol	10 mcg	10	5	15
Oestriol + Oestradiol	10 mcg	5	traces	5
17 cetos	3,5 mg			2,5 mg
17 hydroxy		0,6 mg	0,7 mg	
F.S.H. (ANDRAC)	8/1/66 5 US/24 h		4/2/66 10 US/24 h	30/3/66 50 US/24 h

Les frottis montraient une imprégnation œstrogénique importante. La biopsie de l'endomètre, une image hypo-hormonale comparable à un début de cycle. Une hystérectomie a été pratiquée le 21 janvier.

L'histologie de la pièce opératoire (Prép. n° 58.163 B) a confirmé l'absence de cellules cancéreuses et montré une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre, contrairement à la biopsie.

Au niveau de l'ovaire, dans le stroma et surtout au niveau du hile a permis d'individualiser des zones d'hyperplasie thécales avec des cellules, dont le protoplasme est abondant, contenant des inclusions lipidiques. Il n'y a, par ailleurs, plus aucuneformations folliculaires.

En conclusion : hyperplasie du stroma ovarien chez une femme, qui malgré des dosages hormonaux bas, présentait des frottis œstrogéniques, une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre des F.S.H. bas. Ensemble de faits qui nous permettent d'affirmer qu'une secrétion hormonale était en jeu.

• **OBS. N° 4 * :** Madame Eti..., cinquante-trois ans

Il s'agit d'une femme ménopausée à cinquante ans. Pas de grossesse.

Trois ans après la ménopause, apparaissent de petites pertes sanglantes, puis de nouvelles pertes un mois plus tard qui ont motivé son hospitalisation ; le col présente un polype de la lèvre antérieure, l'utérus est dur, rétroversé, de volume légèrement supérieur à la normale, le sang vient bien de la cavité utérine.

Une hystérographie, puis plusieurs biopsies éliminent un cancer : on note un polype du col avec glandes hyperplasiques et, au niveau du corps, un myome nécrotique avec atrophie.

Une hystérectomie totale est pratiquée le mois suivant : l'utérus est bosselé par plusieurs myomes, les trompes sont normales et les ovaires paraissent atrétiques.

Les dosages hormonaux, dans la période pré et post-opératoire sont les suivants :

	30/11/64	*Hystérectomie*	*9/1/65*	*9/3/65*
17-cétostéroïdes	6 mg	↓	10,3 mg	8 mg
D.H.A.	0,4 mg		0,6 mg	
Prégnandiol Jayle	1,5 mg		1,8 mg	2,3 mg
Phénolstéroïdes	94 γ		35 γ	75 γ
F.S.H.	+ à 160 US		+ à 160 US	+ à 160 US

Examen anatomo-pathologique (Prép. n° 39.020 C) :

1° Macroscopiquement, l'ovaire droit présente une corticale de teinte jaune, une petite masse sous-corticale à contenu polycyclinique de 1 cm de diamètre, environ. L'ovaire gauche est allongé et fibreux, de teinte jaune, avec de petits nodules sous-corticaux.

2° Histologie : l'ovaire droit ne montre pas de follicules, on ne trouve que quelques corps fibreux. Les foyers d'hyperplasie du stroma sont étendus dans la région du hile, ces foyers évoluent vers la sclérose. On note la présence d'un nodule thécal qui n'a pas de limites précises. Il se prolonge sans solution de discontinuité nette avec le stroma : le centre en est fibrosé, la périphérie est soulignée par la présence de cordons de cellules éosinophiles et spumeuses à dispositifs endocriniens très caractéristiques.

(*) Publiée dans *Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst.*, 1965, **17**, 5 : 503-504 (H. Ruf, J. Emram et C. Vallette).

L'ovaire gauche : hyperplasie du stroma généralisé, nodules fibreux involutifs.

L'utérus est le siège de fibrose généralisée avec nodules fibro-hyalins. Endomètre en phase folliculinique fonctionnelle.

• **OBS. N° 5 *** : Madame Moh..., quatre-vingt-cinq ans

A présenté à quatre-vingt-deux ans une néoplasie du sein gauche traité par cobalthérapie. A quatre-vingt-quatre ans, apparition de métrorragies alors qu'elle n'avait plus eu aucun trouble génital depuis la ménopause. Une biopsie de l'endomètre montre une muqueuse très folliculinique. Six mois plus tard, une hystérectomie est pratiquée pour suspicion de métastase du cancer du sein qui semble, lui, guéri localement : le toucher vaginal montrait une masse latéro-utérine gauche. Une hystérectomie subtotale confirme l'absence de néoplasie. On trouve simplement sur les annexes une réaction inflammatoire banale. A la coupe, sur l'endomètre, on note une métrose hyperplasique glandulo-kystique et, sur les ovaires petits, une hyperplasie manifeste du stroma (préparation n° 51.504 B).

• **OBS. N° 6** : Madame Seg..., soixante ans

Ménopausée depuis douze ans. Elle présente depuis quelques mois des métrorragies. A l'examen, on trouve un gros utérus fibromateux. Les examens cyto-hormonaux pré-opératoires montrent une imprégnation folliculinique importante des récepteurs, vagin et endomètre, et ce avec une année d'intervalle entre deux séries d'observations. L'hystérectomie confirme la présence d'un utérus fibromateux. Les ovaires montrent, à la coupe (préparation n° 21.060 A), une hyperplasie diffuse, très importante du stroma ovarien avec caractère fonctionnel et de très nombreuses enclaves lipidiques.

• **OBS. N° 7** : Madame Eud..., cinquante-quatre ans

Ménopausée depuis deux ans, présente des métrorragies peu importantes mais répétées. A l'intervention, utérus fibromateux avec un endomètre encore en activité sur certaines zones malgré un certain degré d'atrophie. Les ovaires volumineux ne montrent plus aucune formation folliculaire, mais présentent un stroma manifestement hyperplasique (préparation n° 46.660 B).

(*) Publiée dans *Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst. Franç.*, 1966, **18**, 3, 301 (Professeur Gares). Nous remercions le Professeur Gares qui nous a communiqué cette observation.

Ces sept observations rejoignent celle déjà publiée en 1951 par le Professeur LAFFARGUE *. *Le tableau clinique était identique, mais dans ce cas, les dosages hormonaux montraient des phénolstéroïdes à un taux très élevé. Une double ovariectomie a fait cesser les métrorragies et abaisser considérablement le taux des phénolstéroïdes. L'origine ovarienne du syndrome folliculinique se trouvait ainsi démontrée. Il s'agissait à la coupe d'une hyperplasie du stroma très importante, avec nodule adénomateux d'apparence thécale.*

* *

Nous rattachons à ces observations deux cas un peu spéciaux qui ne rentrent en fait dans aucune classification et qui sont à potentiel malin : ce sont des tumeurs à stroma fonctionnel.

• **OBS. N° 8 **** : Madame L. Pic..., âgée de quatre-vingt-trois ans

Est venue consulter le 20 mai 1964 pour des métrorragies persistant depuis un mois. Cette malade, parfaitement réglée dès l'âge de onze ans et demi à cinquante-trois ans, a eu trois grossesses avec accouchements normaux et n'a jamais eu le moindre écoulement sanglant depuis sa ménopause. Elle n'a absorbé aucune médication hormonale. Elle signale également une légère tension mammaire, récente, et dit percevoir une masse pelvienne sus-pubienne.

Dès l'examen gynécologique de cette femme de quatre-vingt-trois ans, on est frappé par l'aspect juvénile des muqueuses : le vagin est humide, bien coloré, le col est sain, trophique, l'utérus est gros, rétroversé et on palpe une masse pré et latéro-utérine droite du volume d'un melon, bien mobile. L'hystérométrie est de 12 cm.

Le frottis cervical est classé II. Le frottis vaginal comporte 50 % de cellules superficielles à noyaux pycnotiques.

L'hystérographie montre une cavité utérine élargie avec une irrégularité des bords évoquant l'hyperplasie muqueuse, les trompes ne sont pas injectées.

Des dosages des stéroïdes urinaires sont effectués au laboratoire du Professeur JAYLE, le 25 mai 1964 :

Les gonado-stimulines (G.U.) urinaires sont modérément augmentées, comprises entre 25 et 50 U.S.

(*) P. LAFFARGUE et LUSCAN, « Les hyperplasies fonctionnelles adénomatoïdes des cellules du stroma ovarien », *Presse Méd.*, 1951, **59**, 20, 403-406.

(**) Nous remercions le Professeur MUSSET qui nous a communiqué cette observation dont la publication est sous presse.

Les œstrogènes biologiques (O.B.) déjà élevés (28,5 mcg et 36 mcg dans les premiers recueils) augmentent considérablement sous l'influence des H.C.G. : 486 mcg, ce qui confirme les dosages chimiques (O1, O2, O3). Le prégnandiol spécifique (P.G.2) et le prégnanetriol (P.G.3), également présents, s'accroissent après les gonadotrophines chorioniques.

TABLEAU IV : *Epreuve de stimulation freinage*

Laboratoire Pr JAYLE Ecole de Puériculture	Taux de base 25 MAI	Contrôle initial 6 JUIN	Freinage 12 JUIN	Freinage + stimulation 18 JUIN
G.U.			25 50	
O.B.		28,5 mcg	36 mcg	486 mcg
O_1				108 mcg
O_2	18 mcg			173 mcg
O_3	6 mcg			86 mcg
PG_2	7 mg	3,52 mcg	3,08 mg	5,4 mg
PG_3		1,7 mg	1,7 mg	4,3 mg
17 C.S.	5 mg	5,2 mg	4,9 mg	19,5 mg
I		4 % 0,2	4	4
II & III		16 % 0,8	16	15 2,9
IV		17 % 0,8	18	20 3,9
V		50 % 2,6	50	52 10,1
VI		7 % 0,3	6	4
VII		2 % 0,1	1	1
VIII		4 % 0,2	5	4
17 OH		0,95 mg	1,11 mg	0,2 mg

G.U. : Gonadostimulines urinaires.
O.B. : Œstrogènes biologiques.
O_1 : Œstrone — O_2 : Œstradiol — O_3 : Œstriol.
PG_2 : Pregnandiol spécifique — PG_3 : Prégnanetriol.

Les chiffres trouvés avant toute stimulation sont comparables à ceux d'une phase lutéale chez une femme en activité génitale.

Les 17-cétostéroïdes (5 mg), normaux pour une femme de cet âge, triplent après la stimulation gonadique (19,5 mg) et la chromatographie indique qu'il s'agit avant tout d'androstérone et d'étiocholanolone (14 mg), mais aussi de D.H.A. (2,9 mg).

Le freinage surrénalien est cependant parfaitement réalisé, puisque les 17-O.H. sont inférieurs à 0,2 mg à la fin de l'épreuve. Ce test met en évidence que, sous l'influence des H.C.G., l'ovaire de cette

malade accroît la sécrétion de toute une série de stéroïdes : œstrogènes, prégnandiol, prégnanetriol, androstérone, étiocholanolone et même d'hydrospiandrostérone.

Diverses investigations d'ordre général sont effectuées. Examen cardio-vasculaire : T.A. : 17-8 ; E.C.G. : normal ; U.I.V. : les reins sont normaux, mais la vessie est déformée ; numération globulaire : G.R. 4.120.000 ; G.B. 10.800 ; urée sanguine : 0,35 g/litre ; glycémie : 0,90 g/litre ; protides totaux : 83 g/litre ; mammographies (Docteur J. Vignaud) : glandes mammaires atrophiques, sans images anormales.

Le diagnostic de tumeur de l'ovaire avec manifestations endocrines est alors posé, l'intervention chirurgicale décidée et effectuée le 8 juin 1966 (Professeur Musset).

Compte rendu opératoire :

« Par une incision médiane sous-ombilicale, on découvre une tumeur de l'ovaire droit de la taille d'un gros melon, libre de toute adhérence, d'aspect gris ardoisé, de surface lisse et de consistance semi-liquide. L'annexe gauche est normale pour une femme de cet âge. L'utérus a la taille d'un utérus de femme adulte.

« Hystérectomie totale abdominale avec ablation des deux annexes. »

Examen anatomo-pathologique (Docteur Cartier)

Examen macroscopique :

L'annexe droite est constituée par une tumeur arrondie, molle, mesurant 10 cm de diamètre et pesant 955 g. La surface est lisse, blanc jaunâtre. La trompe est étirée à la surface de la tumeur. A la coupe, cette tumeur apparaît limitée par une mince coque. Tout le reste du parenchyme est creusé par de nombreuses cavités kystiques dont les plus volumineuses ont 2 cm de diamètre, et qui contiennent une substance mucoïde. Cet aspect macroscopique est celui d'un kyste mucoïde multiloculaire de l'ovaire en apparence banal.

L'annexe gauche se compose d'un ovaire petit, aplati, blanc fibreux et d'une trompe normale.

L'utérus mesure 10 cm de longueur. Il a la forme et les dimensions de l'utérus d'une multipare de trente ans. Le myomètre mesure 2,5 cm d'épaisseur.

Examen microscopique :

— *La tumeur :* coupes à la paraffine : 1) *Les cavités* contiennent une substance colorée fortement par le bleu alcian. Il s'agit donc d'une substance du groupe des muco-polysaccharides acides. Le revêtement des cavités est constitué par un épithélium cylindrique par endroit légèrement papillaire. Les cellules glandulaires sont étroites,

leur noyau est basal et leur pôle apical contient une sécrétion abondante colorée par le bleu alcian. Ces cellules ont souvent un aspect caliciforme. Il y a d'assez nombreuses mitoses dans ces cellules. Dans les cavités kystiques, l'épithélium glandulaire est aplati ; 2) *Le stroma* de la tumeur est un tissu conjonctif dense et scléreux, pauvre en cellules. Par endroit, *il contient des îlots de cellules claires,* au noyau petit et régulier, au cytoplasme paraissant optiquement vide. Ces enclaves cytoplasmiques correspondent certainement à l'emplacement des substances lipidiques éliminées au cours de la technique histologique. Ces îlots de cellules sont mal limités ; ils sont parcourus par de fins vaisseaux capillaires. Cet agencement des cellules autour de vaisseaux évoque une structure endocrine. Coupes à la congélation : les coupes traitées par le rouge Soudan IV montrent la présence de *fines gouttelettes lipidiques* dans les cellules du stroma. Ces gouttelettes sont plus nombreuses dans les régions qui correspondent aux îlots de cellules claires.

— *Le récepteur utérin :* le myomètre est légèrement œdémateux par endroit. Les faisceaux de fibres musculaires lisses sont nombreux et larges.

— *L'endomètre* est dans l'ensemble mince, car en partie desquamé lors des épisodes hémorragiques récents. Les tubes glandulaires sont inégaux, par endroits kystiques. Les aspects de pluristratification des noyaux sont nombreux. Il n'y a pas de mitose dans les cellules glandulaires. Le chorion cytogène est dense dans la partie profonde de la muqueuse. En surface, au contraire, il est lâche et il y a par endroit un *aspect franchement déciduiforme.* L'aspect de cette muqueuse endo-utérine est tout à fait comparable à celui qu'on peut observer chez des femmes ménopausées ayant des métrorragies après un traitement hormonal mixte combinant des œstrogènes, de la progestérone et des androgènes.

— *L'épithélium pavimenteux du col* est très épais, bien différencié et il contient du glycogène en abondance. L'épithélium glandulaire du canal cervical et des glandes endo-cervicales a des cellules hautes dont le pôle apical est rempli de mucus, mis en évidence par le bleu alcian. Il y a de nombreuses glandes kystiques dans l'endocol. Le tissu conjonctif situé autour des glandes est lâche et œdémateux. L'ovaire gauche est scléreux. Il contient des cicatrices fibreuses de corps jaune. Les trompes sont normales.

Conclusion : tumeur mixte de l'ovaire associant des éléments épithéliaux muco-sécrétants et un stroma fonctionnel contenant des cellules chargées de substances lipidiques. Il y a un développement important de l'utérus sous l'action hormonale.

Evolution : les suites opératoires ont été simples et la malade débarrassée de ce kyste mucoïde à stroma fonctionnel se porte bien. Le bilan endocrinien effectué un mois après l'intervention est celui

d'une femme castrée ou post-ménopausique : G.U. supérieures à 100 U.S. ; œstrogènes biologiques : 1,50 mcg ; prégnandiol spécifique : 0,55 mg ; prégnanetriol : 0,17 mg ; 17-cétostéroïdes : 4,3 mg.

• **OBS. N° 9 :** Madame Tro...-Civ..., âgée de soixante-neuf ans

Vient consulter le 30 août 1966, adressée par son médecin pour métrorragies d'apparition récente.

Cette malade, réglée de treize ans à cinquante-quatre ans, a eu une grossesse avec accouchement normal. Elle n'a eu aucune métrorragie depuis sa ménopause et n'a absorbé aucune substance hormonale.

On note à ce moment : tension mammaire et pelvienne très nette. Glaire filante au niveau du col. Vagin humide.

Bilan général normal pour son âge, sauf une petite hypertension artérielle : 21-9. Poids : 58,200 kg.

Frottis :

— du 13 juillet 1966 : forte imprégnation œstrogénique ; index éosinophile à 25 % ;

— du 19 août 1966 : index éosinophile à 30 %.

Une biopsie de l'endomètre est faite le 30 août : pas d'indice manifeste d'imprégnation hormonale.

Le 10 octobre 1966, dosages hormonaux (Docteur Andrac) :

— F.S.H. : 32 U.S./24 heures ;

— phénolstéroïdes : 50 γ/24 heures ;

— 17-C.S. : 8 mg/24 heures.

A un nouvel examen le 22 octobre, on trouve une masse latéro-utérine droite, difficilement délimitable, assez grosse, qui conduit à une hospitalisation. Cette masse a augmenté ensuite progressivement avec apparition d'une ascite. Pendant cette période, une série d'examens hormonaux ont été pratiqués :

1° Frottis en série :

— 1er décembre 1966 : aspect de ménopause de type superficiel ;

— 2 décembre 1966 : aspect de ménopause de type intermédiaire ;

— 8 décembre 1966 : activité ovarienne hormonogène.

2° Dosages hormonaux :

Tableau V

	Av. Dectancyl 30.11.66	Sous Dectancyl 5.12.66	Sous gonado 7.12.66	Après gonado 12.12.66	Contrôle post-opératoire 19.12.66
17 CS	8,5 mg/24 h.	2,5 mg	5,80 mg	11,7 mg	2,21 mg
17 OH	3,4 mg	3,3 mg	3,70 mg	1,75mg	1,81 mg
Prégnandiol (Jayle)	5,5 mg	2,5 mg	25 mg		1,96 mg
Oestrogènes (Jayle)	33 Y	63 Y	539 Y		94 Y

3° Ponction du liquide d'ascite.

— E.O.A. à peu près certain.

Le 14 décembre 1966, on pratique alors une hystérectomie (Professeur SERMENT). Protocole :

— liquide d'ascite à l'ouverture du péritoine ;

— volumineuse tumeur de l'ovaire gauche mi-liquide, mi-solide, couleur chamois, adhérente à la vessie ;

— tumeur de l'ovaire droit qui est prolabé dans le Douglas ;

— œdème très important du petit bassin ;

— hystérectomie totale facile suivant la technique habituelle.

Suites opératoires : normales.

L'examen histologique de la pièce montre (48.007-48.008 C) :

— Macroscopie : tumeur massive gauche mi-solide, mi-liquide de l'ovaire. A droite, même aspect mais tumeur plus petite.

— Histologie : aspects identiques à droite et à gauche. Tumeur essentiellement composée par une prolifération désordonnée de canaux d'apparence glandulaire bordée par un épithélium cylindrique séreux, muci-carmin négatif. Ces canaux sont disposés dans un stroma peu abondant que nous décrirons par la suite ; l'épithélium est en général unistratifié, quelquefois polystratifié ; les cellules ont des noyaux situés à la base, réguliers, leur cytoplasme claire basophile ; pas de monstruosités ni atypies.

Le stroma est lâche et à première vue histiocytaire. Un examen plus attentif permet de reconnaître un grand nombre de cellules dispersées ou confluentes qui ont une structure particulière ; elles sont d'assez grande taille, entre 10 et 15 μ, polyédriques ou allongées, cytoplasme clair, noyau arrondi ; elles sont au total très différentes des fibroblastes banaux que l'on trouve habituellement dans les tumeurs séreuses. La coloration des graisses a été faite au Soudan III et Sharläck ; les cellules du stroma sont pour la plupart chargées de gouttelettes colorées positivement par cette méthode ; il s'agit donc de graisses neutres et d'éthers de cholestérol. Cette charge lipidique est plus abondante au voisinage immédiat de la prolifération épithéliale. Certaines cellules épithéliales, enfin, contiennent elles aussi des gouttelettes graisseuses appartenant aux deux catégories de graisse.

Le stroma ovarien existe encore intact sur certains champs ; il a conservé sa structure générale, mais ses cellules claires contiennent des graisses.

— Utérus : endomètre en phase folliculinique très nette.

Conclusion : adéno-carcinome séreux bilatéral sans monstruosité cellulaire pourvu d'un stroma théco-lutéinique. Nous devons noter la présence de graisses dans le stroma de l'ovaire et dans quelques cellules épithéliales. Il n'existe plus aucune formation folliculaire dans ces ovaires. En conclusion, il s'agit bien d'un adéno-carcinome à stroma fonctionnel.

2) Les 18 cas sans œstrogénie

Nous les grouperons en un tableau pour éviter une fastidieuse énumération.

TABLEAU VI

N°	Age	Ménopause	Indications Opératoires	Ovaire	Endomètre	Divers
1 URB	53 ans	depuis 3 ans	douleurs pelviennes, métrorragies peu abondantes et répétées	fibrose. Stroma conservé à 30 %	atrophique, sans involution absolue	
2 ALF	56 ans	depuis 2 ans	métrorragies abondantes depuis 6 mois. Fibrome	fibrosé mais avec un nodule de la taille d'une olive : petit thécome	atrophique	
3 DOM	65 ans	depuis 10 ans	métrorragies depuis 2 ans	fibrose. Stroma conservé à 10 %	atrophique avec polype endométrial ancien	
4 ROM	58 ans	depuis 9 ans	métrorragies bouffées de chaleur	disparition des follicules pas de corps jaune. Stroma conservé à 90 % avec signe discret d'activité	faible activité oestrogénique	ovaire petit a reçu trioestrine
5 ROU	52 ans	depuis 1 an	métrorragies Fibrome	pas d'élément ovulaire. Stroma conservé à 70 %	atrophique	
6 MAJ	70 ans	depuis 15 ans	hydrorrhée, puis petites métrorragies	fibrose. Stroma conservé à 30 %	atrophique, mais col encore un peu actif	traitement oestrogénique ?
7 TOR	60 ans	depuis 12 ans	petites pertes sales, répétées et striées de sang	plus de formation fonctionnelle, stroma à 100 % avec zone d'hyperplasie à cellules fusiformes de type non secrétant. Invasion de la médullaire par le stroma	atrophique comme les frottis	
8 GAM	57 ans	depuis 4 ans	fibrome ancien métrorragies peu abondantes et récentes	plus de formation active. Stroma conservé à 40 %	endomètre atrophique	
9 GEH	76 ans	depuis 26 ans	métrorragies depuis 6 mois	fibrose totale avec îlots de stroma conservé : 40 %	atrophique	
10 GIB	56 ans	depuis 5 ans	métrorragies avec image suspecte intra-utérine	assez nombreux corps jaunes déjà anciens. Grand kyste folliculinique. Stroma conservé à 40 %	atrophique	
11 RES	56 ans	depuis 3 ans	douleurs pelviennes petite métrorragie leucoplasie endoexocol	petite taille, nombreux corps blancs, stroma conservé à 90 %	fonctionnel, type folliculinique 2ème semaine	apport hormonal exogène probable
12 BOND	54 ans	depuis 1 an	col suspect métrorragies	plus de formation folliculaire. Stroma conservé à 100 %, petits îlots hyperplasiques avec graisses mais sans nodules différenciés	atrophique sur la pièce opératoire et sur une biopsie antérieure. Frottis : forte activité oestrogénique	hyperplasie du stroma ne faisant pas sa preuve biologique
13 LAN	65 ans	depuis 25 ans	métrorragies	fibrose importante. Stroma conservé à 20 %	atrophique ++ petit infarcissement hémorragique plus oedèmes. Frottis : oedèmes	petit polype du col
14 BIA	60 ans	quelques années	métrorragies	plus de follicules. Stroma conservé à 90 %	folliculinique, de type continu, récent et en partie involutive	A reçu des oestrogènes
15 FED	50 ans	récente	petites métrorragies continues	plus de formation secrétante folliculaire, stroma conservé à 70 %	atrophique	traitée par cycladienne
16 BOU	50 ans	depuis 6 ans	métrorragies	stroma conservé à 60 % Ovaires non fonctionnels	pas d'activité fonctionnelle	
17 MOU	55 ans	depuis 1 an	petites métrorragies. Image de lacune à l'hystérographie	ovaires fibreux. Stroma conservé à 10 %	atrophique, Vaisseaux hyalinisés, dégénérés fibrinoïde	
18 BON	49 ans et demi	depuis 2 ans	gros fibrome douloureux	ovaire très involutif, stroma 30 %, vaisseaux en dégénérescence fibrinoïde	encore un peu actif	bouffées de chaleur

II. — 31 OBSERVATIONS DE CANCER DE L'ENDOMETRE AVEC ETUDE DES OVAIRES

Tableau VII

N°	Age	Néo	OVAIRES		Endomètre	Divers
			Sclérose	Hyperplasie		
1 DUB	60 ans	adénocarcinome typique	+	-	atrophique	
2 ANG	60 ans	idem	+	-	atrophique	frottis index nul
3 BUR	50 ans	adéno K végétant et infiltrant	-	quelques formations folliculaires, stroma conservé à 60 %	plus d'endomètre normal	toujours réglée
4 JAU	68 ans	adéno K infiltrant	+	nombreuses cellules de Berger dans le hile	atrophique	
5 PER	41 ans		-	activité ovarienne normale	folliculinique 2ème semaine normale	toujours réglée
6 BOU	61 ans		+ Stroma conservé à 10 %	-	atrophique	
7 MOU	62 ans		+	-	atrophique	
8 BOY	60 ans		+ Stroma conservé à 20 %	-	plus d'endomètre normal	
9 LAN	63 ans		-	stroma conservé à 90 % mais a subi une thérapeutique hormonale (a eu règles et poussées mammaires)	épithélium du col discrètement imprégné. Frottis idem	pas de signification hormonale
10 POU	58 ans		+ Stroma conservé à 30 %	-	plus d'endomètre normal	
11 MEY	64 ans		+ Stroma conservé à 10 %	-	atrophique	
12 LEC	63 ans		+ Stroma conservé à 30 %	-	plus d'endomètre normal	
13 LAG	76 ans		+ Stroma conservé à 10 %	hyperplasie du rété	plus d'endomètre normal	
14 BAR	60 ans			stroma conservé à 80 % et présentant un certain degré d'hyperplasie	non entièrement atrophique	
15 FOA	70 ans		+ sur un ovaire	stroma conservé à 90 % sur l'autre ovaire	plus d'endomètre normal	présence de cellules du hile
16 GAR	65 ans		+		plus d'endomètre normal	
17 VEN	62 ans		+		plus d'endomètre normal	
18 LEB	60 ans	adéno K végétant de surface	+ stroma conservé à 60 %	hyperplasie thécale discrète sur un ovaire, très nette sur l'autre	plus d'endomètre normal	
19 CHA	52 ans	adéno K		thécome sur un ovaire hyperplasie thécale fonctionnelle sur l'autre ovaire	plus d'endomètre normal épithélium du col folliculinique	
20 GAS	59 ans	adéno K		hyperplasie des cellules du hile sur les deux ovaires	Plus d'endomètre normal	
21 ROS	66 ans	adéno K infiltrant	+ stroma conservé à 60 %		atrophique	
22 VIN	60 ans	adéno K végétant		hyperplasie du stroma de type fibroblastique	atrophique	
23 PON	61 ans	adéno K	fibreux, aucune formation fonctionnelle Stroma conservé à 30 %		plus d'endomètre normal	frottis atrophique
24 MOU	63 ans	adéno K	fibro-scléreux Stroma à 20 %		plus d'endomètre normal	

Tableau VII (*suite*)

N°	Age	Néo	OVAIRES		Endomètre	Divers
			Sclérose	Hyperplasie		
25 PM	61 ans	Adéno K de l'endomètre	Fibrose. Aucune formation fonctionnelle. Stroma conservé à 10 %		plus d'endomètre normal	ménopausée à 51 ans
26 DS	62 ans	adéno K de l'endomètre	fibrose partielle. Stroma conservé à 70 %		plus d'endomètre normal	ménopausée à 47 ans
27 LC	57 ans	adéno K de l'endomètre	stroma conservé à 30 %. Corps jaune cicatriciel. Fibrose vasculaire		involutif sur une petite plage non envahie	ménopausée à 49 ans
28 VF	62 ans	adéno K de l'endomètre. K des 2 ovaires. K des 2 trompes	envahissement total des 2 ovaires par le processus carcinomateux		plus d'endomètre normal	ménopausée à 57 ans
29 G	59 ans	adéno K de l'endomètre	stroma conservé à 10 %. Fibrose ++		plus d'endomètre normal mais épithélium du col non actif	
30 P.	40 ans	néo de l'endocol et de l'endomètre		ovaires normaux en fonctionnement	plus d'endomètre normal	encore réglée
31 F	53 ans		légèrement sclérosé corps jaune au début		phase folliculo-lutéinique en début de prolifération	encore réglée

III. — 22 OBSERVATIONS DE THECOME AVEC ETUDE DE L'OVAIRE CONTRO-LATERAL DANS 18 CAS

Tableau VIII

N°	Age	Thécome	Ovaire contro latéral	Endomètre - Vagin	Divers
1 LAT	72 ans	thécome fibroblastique volumineux	stroma conservé à 40 %	hyperplasie glandulo-kystique	
2 CHA	52 ans ménopausée depuis 4 ans	thécome à cellules fusiformes et à cytoplasme clair	hyperplasie thécale	épithélium du col folliculinique	adéno K de l'endomètre
3 ETI	53 ans ménopausée 5 ans	petit thécome sous cortical droit	hyperplasie du stroma généralisée	en phase folliculinique	
4 ALF	56 ans ménopausée 2 ans	petit thécome	fibrose, stroma conservé à 60 %	aucun, sauf glaire filante du col	
5 FAR	37 ans	thécome fibreux isolé	ovariectomie simple	activité génitale	ovariectomie simple + myomectomie pour un fibrome nécrobiosé
6 URB	61 ans	thécome peu collagène avec larges plaques de cellules claires	ovariectomie simple	frottis oestrogénique pré-opératoire	n'a plus saigné depuis l'ovariectomie mais garde encore des frottis éosinophiles
7 GIU	71 ans	fibrothécome volumineux	hyperplasie thécale		K du rectum étendu
8 R	57 ans	plus ou moins nécrosé, riche en graisse	quelques formations folliculaires dégénératives. Stroma normal conservé à 70 %	aucun retentissement endomètre atrophié	
9 PAP	71 ans	thécome riche en graisse	sclérosé	surcharge folliculinique	
10 FOR	55 ans	thécome collagénique riche en graisse	fibrose mais avec un flot d'hyperplasie comparable au thécome	H.G.K.	
11 EIT	51 ans	thécome classique avec graisse positive	hyperplasie thécale nodulaire	H.G.K. 8ème jour	
12 THR	34 ans	thécome + corps jaunes, thèque normal, follicule cavitaire au niveau de l'ovaire	ovariectomie simple		
13 GOE	82 ans	thécome peu collagène, large plage de cellules claires	fibro scléreux	H.G.K.	
14 HAL	42 ans	thécome avec vacuoles secrétrices et graisse positive	stroma normal, ovaires de type fibreux	endomètre atrophique	
15 PIC	45 ans	thécome plus hyperplasie	thécome plus hyperplasie		
16 BOU	50 ans	thécome	hyperplasie thécale pseudo tumorale	H.G.K.	
17 VIO	55 ans	gros thécome fibreux sans structure endocrinienne	kyste de l'ovaire avec une seule assise cellulaire	endomètre folliculinique 1ère semaine	
18 FOU	27 ans	fibro-thécome à grande cellularité	ovariectomie simple		syndrome virilisant
19 REI	56 ans	thécome à cellules fusiformes avec flot d'hyperplasie du stroma environnant	nette hyperplasie du stroma		
20 X	65 ans	gros fibro-thécome avec forte hyalinose. Absence de formation endocrinienne figurée dans un ovaire en état de fibrose	stroma conservé à 40 %	un certain degré d'atrophie dans son ensemble	fibro-thécome involutif
21 ARD	25 ans	thécome lutéinisé + graisse	polykystique + kystes lutéiniques (résection cunéiforme)		
22 ROS	61 ans	thécome à cellules fusiformes avec flots endocriniens graisses abondantes	hyperplasie des cellules de Berger et des cellules du stroma	hyperplasie modérée	

IV. — 40 OBSERVATIONS DE FEMMES A LA PRE-MENOPAUSE, A LA MENOPAUSE OU A LA POST-MENOPAUSE QUE NOUS REGROUPERONS DANS UN TABLEAU EN FONCTION DE LEUR AGE

TABLEAU IX

N°	Age	Ménopause	Indications opératoires	Ovaire	Endomètre	Divers
45 à 50 ans						
1 L	50 ans	encore réglée	métrorragies gros utérus, image douteuse à l'hystérographie	stroma à 70 %, très rares follicules actifs, activité réduite	phase folliculinique pure	
2 P	46 ans	encore réglée	infection génitale chronique, douleurs pelviennes	ovaire de pré-ménopause, une seule formation fonctionnelle kystique sur les deux ovaires Stroma conservé à 70 %	folliculinique, frottis oestrogénique	
3 R	46 ans	encore réglée	métrites, myomatoses utérines, cystocèles	corps jaune, absence d'ovocites. Stroma conservé malgré une forte sclérose à 60 %	phases folliculiniques 2ème semaine	
4 C	46 ans	encore réglée	troubles ménopausiques	stroma à 80 %, ovaires fonctionnels, corps jaunes, nombreuses cellules du hile		
5 B	46 ans	toujours réglée avec méno-métror-ragies	utérus fibromateux	ovaire normal. Stroma conservé à 90 %		
6 S	47 ans	aménorrhée de 1 an puis métror-ragies	fibrome, troubles pré-ménopausiques	sclérose, faible activité, stroma à 60 %		
7 B	50 ans	cycles anarchi-ques	gros myomes et troubles pré-ménopau-siques	nombreux follicules, stroma oedémateux conservé à 90 %	H.G.K.	a reçu duphaston
8 S	48 ans	cycles anarchi-ques ménorra-gies	troubles pré-méno-pausiques, utérus poly-fibromateux	corps jaunes au début, vaisseaux hyalinisés, stroma à 90 %	folliculo-lutéinique	
9 R	50 ans	toujours réglée	rétro version fibrome, douleurs pelviennes. Aucun trouble ménopausique	ovaires fonctionnels, stroma à 90 %	folliculinique	
10 R	50 ans	méno-métrorra-gie depuis 2 ans	fibrome	stroma à 90 %, ovaires en activité, corps jaune, quelques rares formations folliculaires	phase folliculinique	
11 K	45 ans	réglée	méno-métrorragies métriques du col polype intra-cavitaire	pas de formation secrétante, très grand nombre de cellules lutéiniques et éosinophiles contenant de la graisse répartie en petits flots : hyperplasie du stroma	activité endocrinienne normale : endomètre — vagin	
12 S	45 ans	réglée; ménorra-gies	fibrome	stroma 100 %, formation folliculaire involutive, flot de cellules de leydig	endomètre pré-ménopausique	
13 B	45 ans	ménorra-gies	très gros utérus fibromateux, troubles ménopausiques	stroma à 60 %, follicules hémorragiques	folliculinique et hémorragique	
14 R	45 ans	encore réglée	métrorragies, suspicion néo-endomètre	ovaires fonctionnels, corps jaune ancien cicatriciel, kyste lutéinique et folliculinique. Stroma à 100 %	folliculo-lutéinique	
15 T	45 ans	réglée	fibrome	ovaires en activité, présence d'un corps jaune, pas de sclérose. Stroma à 100 % avec un certain degré d'hyperplasie thécale	folliculo-luténique	
16 P	48 ans	aménor-rhée depuis 6 mois	gros utérus fibromateux	pas de follicules, fibrose Stroma à 50 % avec zone d'hyperplasie - hyperplasie des cellules du hile	phase folliculinique	
17 M	46 ans	encore réglée	métrorragies : myomectomie; reprise des métrorragies	stroma à 100 %; petit foyer d'hyperplasie thécale	fin de phase folliculinique proliférative	a reçu des hormones mâles

TABLEAU IX (*suite*)

N°	Age	Ménopause	Indications opératoires	Ovaire	Endomètre	Divers
51 à 55 ans						
1 S	53 ans	encore réglée	méno-métrorragies	quelques follicules cavitaires. Stroma à 80 %	surcharge folliculinique	
2 D	52 ans et demi	normalement réglée	gros fibrome	ovaire en activité, flot de stroma hyperplasique autour d'un corps jaune floride. Stroma 90 %	folliculo lutéinique	
3 A	53 ans	toujours réglée	énorme utérus fibromateux	très peu de follicules, pas trace de corps jaune. Stroma à 100 %	hyperplasie glandulo kystique	
4 P	52 ans	encore réglée ménorragies	fibrome plus myome intra utérin	follicules plissés normaux. Stroma à 100 %	6ème jour du cycle. A la limite de l'hyperplasie	
5 S	53 ans	ménopausée depuis 3 ans		plus de parenchyme actif . Ovaire fibro-scléreux avec zone très localisée d'hyperplasie du stroma	folliculinique 1ère semaine. Vaisseaux scléreux	métrorragies traumatisme du coït ?
6 S	52 ans	ménopausée depuis 9 ans	fibrome	fibreux. Stroma conservé à 30 %	atrophique	
7 R	52 ans	ménopause depuis 1 an	fibrome	fonctionnel. Corps jaune au début follicules peu nombreux. Stroma 90 %		bouffées de chaleur
8 F	53 ans	encore réglée	méno-métrorragies	quelques formations folliculaires secrétantes en voie de sclérose. Stroma conservé à 40 %	épais, mais en involution fibro-kystique	
9 P	55 ans	encore réglée avec période d'aménorrhée	infection génitale, banale mais rebelle	stroma à 30 %. Ovaire fibreux Plus de follicules, nombreux corps blancs. Hyperplasie des cellules du hile. Petit foyer de granulomatose corticale	atrophique avec quelques glandes de petite taille	
10 M	54 ans	ménopausée		plutôt qu'une formation folliculaire, sclérose corticale avec un kyste hémorragique. Stroma conservé à 40 %	charge folliculinique restreinte. Limite de l'endométriose stromale	
11 S	53 ans	période ménopausique	prolapsus total avec métrorragies	corps jaune en évolution Stroma à 80 %	métrose hyperplasique glandulo kystique	
12 C	52 ans	encore réglée		corps jaune en voie de cicatrisation. Les formations folliculaires ont presque toutes disparues. Hyperplasie thécale diffuse très nette	hyperplasie oestrogénique pure, frottis vaginaux et éosinophilie comparable	
13 R	55 ans	ménopausée		fibreux, plus formation folliculaire. Ilot d'hyperplasie adénomatoïde du stroma	encore fonctionnel mais en voie d'involution	

Tableau IX (*suite*)

°	Age	Ménopause	Indications opératoires	Ovaire	Endomètre	Divers
u-dessus de 55 ans						
1 D	56 ans	ménopausée à 52 ans	prolapsus	stroma à 60 %. Sclérose totale sur certaine zone	fibreux	
2 R	56 ans	ménorragie	cystocèle, prolapsus, gros fibrome	fibro scléreux. Stroma à 30 %	actif, a reçu une action oestrogénique	n'a pas eu de traitement hormonal
3 B	56 ans	bien réglée mais saute quelques cycles très récemment	gros utérus fibromateux. Troubles ménopausiques	ovaire non entièrement scléreux à 40 %. Zone d'hyperplasie du stroma sans cellules manifestement secrétantes	transformation progestative ; métrose hyperplasique déciduiforme	
4 L	62 ans	ménopausée depuis 55 ans	prolapsus	fibrose totale. Stroma conservé à 10 %		
5 V	66 ans	ménopausée depuis 16 ans	fibrome, douleurs pelviennes ++	fibrose à 20 %, petits follicules cavitaires involutifs isolés. Hyperplasie du stroma sans formation adénomatoïde nodulaire	atrophique	
6 V	68 ans	depuis 20 ans	néo du sein. Cobalt résistant. hormono dépendant	hyperplasie thécale pseudo tumorale	frottis oestrogénique indice élevé à plusieurs examens successifs	
7 C	60 ans	depuis 8 ans	prolapsus	ovaires de ménopause ayant perdu toute formation folliculaire. Stroma conservé à 90 %. Hile : flot leydigien important cristalloïde	activité folliculinique certaine	
8 S	57 ans	ménopausée à 49 ans	fibromatose utérine	stroma conservé à 60 %	comme pour le col, très légère action oestrogénique	
9 V	65 ans	ménopausée à 50 ans	fibromyome du col et du corps utérin	stroma conservé à 80 % avec flot de grandes cellules claires et éosinophiles	atrophique mais avec un col qui présente une très légère imprégnation oestrogénique	
0 F	55 ans	ménopausée à 51 ans	fibromyome multiple du corps utérin	stroma conservé à 100 %	signe net d'imprégnation oestrogénique	

B. — Réflexion à propos des corrélations anatomo-cliniques

I. — METRORRAGIES POST-MENOPAUSIQUES ET STROMA OVARIEN

1) Réalité d'après les statistiques récentes d'une participation hormonale à l'origine de ces troubles

Nous avons choisi, parmi les plus récentes, celles où figure le pourcentage des étiologies hormonales (*Tableau X*).

Ces chiffres nous font apparaître :

— la fréquence des causes hormonales d'apport ;

— l'importance des cas non classés ;

— les variations d'un auteur à l'autre du pourcentage des cas où l'on retrouve des troubles hormonaux, parce que ces troubles sont plus ou moins bien cherchés.

Signalons, de toute façon, qu'à cet âge l'organisme féminin est encore imprégné par les œstrogènes comme l'ont montré notamment : Albert ; Albeaux-Fernet ; Mazabrand et J. Robert ; Varangot ; Roux, Marchal et Loubatières (dosage de 7 femmes ménopausées saines) ; Veziris.

2) Rappelons le tableau clinique de nos 7 observations avec œstrogénie (sur 27 cas)

Il s'agit de femmes âgées, franchement ménopausées, à période post-ménopausique normale, classées parmi celles qui vieillissent bien : peau relativement souple, phanères colorées, seins encore fermes, vagin humide. Les symptômes cliniques sont dominés par des métrorragies importantes. Les frottis et la biopsie de l'endomètre témoignent d'une imprégnation œstrogénique. Cependant les dosages hormonaux sont voisins de la normale pour cet âge.

Or les ovaires dépourvus de follicules sont porteurs d'une hyperplasie des cellules du stroma avec présence de graisse intra-cytoplasmique. Ces observations démontrent l'existence d'une sécrétion hormo-

Tableau X

Auteurs	Nombre de Cas	CANCERS					AFFECTIONS BENIGNES										Divers
		Col	Corps	Vagin	Ovaire	Cas	Hormono-thérapie	Fibrome	Polype	Endomètre	Cervicite	Prolapsus	Ovaire	Atrophie Vagin	Atrophie Endomètre	Hyperplasie Endomètre	
MAC FAYDEN	100	2	14			16	3	4	15	5	23		2	1	23	11	
MAGENDIE	176	57	29 + 2 Sarcome	3		91	2	13	18	18	17	9			TROUBLES HORMONAUX SANS PRECISIONS 30		
MATHIEU MOUSSELON	270	55	58	5	6	121	11	12	32	10	10	12		19	12	13	18
LATOUR PELLETIER	2000	263 13,3	197 9,8						274 13,7 %	59 2,9 %	516 25,8 %				500 25 %	217 10,8 %	
ROUCHY LAMOTTE	65	14	22 + 2 Sarcome			38	3	4	8		2	2	3			2	3 18,1 % non classés
ROUCHY 1958	168															20 hyperplasies isolées	
SERMENT	160	30	12	1	2	45	16	3	40	5	10 26 vaginites		2			6	7
HARTMAN	312	44	22	1	2	77	41		16		44	2	4	17	35	4	32 non classés
			Divers	8													
GRANDIS	64	17	5	1	1	24		4	12	5	1				1	3	16 non classés = 25 %

nale post-ménopausique sans tumeur ovarienne ou lésion surrénalienne. En l'état de nos connaissances, une sécrétion du stroma hyperplasique de l'ovaire paraît fournir l'hypothèse la plus vraisemblable.

3) Description anatomo-pathologique de l'hyperplasie du stroma ovarien

L'hyperplasie des cellules du stroma revêt le plus souvent l'aspect d'une simple multiplication des cellules du stroma paraissant très peu modifiées ; cependant, celles-ci sont pour la plupart chargées de gouttelettes lipidiques, ce qui laisse entendre qu'elles ont une activité fonctionnelle, qu'elles sont devenues des cellules thécales. Cette transformation peut s'accuser et, dans ce cas, apparaissent des cellules mieux différenciées, groupées en nodules d'apparence endocrinienne.

1° Dans la période pré-ménopausique, l'ovaire contient souvent des petites formations cavitaires, voire kystiques, ou des cicatrices fibreuses récentes dont le centre est encore fibreux. Ce sont là des vestiges de formation folliculaire ou progestative dont la maturation dans les mois qui ont précédé a assuré une certaine activité œstrogénique se traduisant par quelques règles sporadiques. Autour de ces formations atrésiques, les cellules de la thèque interne persistent très souvent. Quelquefois, alors que les phénomènes d'atrésie folliculaire sont très avancés, cette couronne thécale est formée de cellules cohérentes, parcourue par des vaisseaux capillaires et donnant des signes histologiques d'une activité sécrétoire endocrine. D'autres fois, au contraire, elles sont manifestement régressives, séparées les unes des autres, ballonnisées, pourvues d'un noyau clarifié ou picnotique. Elles se perdent dans le tissu conjonctif. Certaines retournent probablement aux fibroblastes suivant la conception classique ; mais nous pensons que beaucoup d'entre elles disparaissent à jamais dans le collagène envahissant.

2° Le processus d'atrésie folliculaire et l'involution des corps jaunes laissent dans les ovaires des cicatrices fibro-collagéniques qui formeront une importante partie des ovaires séniles. Mais, dans certains cas, ces corps fibreux paraîtront dispersés dans un stroma abondant. L'ovaire alors aura conservé un certain volume et souvent des formes régulières et quasiment normales : quelquefois même, sa taille sera nettement supérieure à la normale. Leur contour n'est pas altéré, leur surface est lisse, leur teinte est grisâtre, leur consistance ferme mais non cirrhotique.

Du point de vue histologique, les cellules du stroma paraissent plus tassées que normalement ; elles forment des nappes épaisses,

parfois onduleuses ou tourbillonnées, effleurant la corticale et débordant dans la médullaire. Cependant, elles conservent leurs caractères essentiels : noyaux allongés, foncés, cytoplasme basophile étroit, réseau réticulinique formé de fibrilles nombreuses mais peu épaisses, collagène peu abondant. C'est exactement l'aspect histologique du thécome à forme fibroblastique. Cependant, comme on le voit d'ailleurs dans les thécomes, la coloration des graisses est positive, sous forme de fines granules intra-cytoplasmiques colorées en rouge brique par Sharläck (éther de cholestérol), en rouge vif par le Soudan (graisses neutres).

3° La différenciation endocrine peut, d'autres fois, se révéler d'une façon beaucoup plus explicite : dans le stroma hyperplasique décrit précédemment, se détachent des îlots de grandes cellules groupées en nombre variable : groupement de quelques cellules interrompant la continuité des faisceaux de stroma hyperplasique ou îlots adénomateux formés de travées cellulaires parcourues par des capillaires suivant une structure qui est parfois nettement endocrinienne. Ces cellules sont de grande taille, elles ont un noyau arrondi, finement chromatinien, parfois nucléosé et quelquefois en mitose. L'exoplasme vacuolaire contient des graisses. Elles ressemblent, au total, à des cellules thécales, surtout à celles qui entourent le corps jaune chez une femme en activité génitale. On dit alors qu'elles sont lutéinisées ; certaines, par contre, ont une apparence régressive et sont déformées par de grandes vacuoles graisseuses. Leur membrane cellulaire est alors imprécise et l'endoplasme paraît avoir disparu ; elles contiennent souvent des pigments bruns. Les îlots eux-mêmes ont, tantôt l'apparence générale d'une zone endocrinienne floride en voie d'accroissement, d'autres fois ils sont plus ou moins infiltrés de sclérose contenant beaucoup de cellules régressives en voie de disparition ou faisant retour aux fibrocytes.

4° Toutes les transitions existent entre les formes fibroblastiques et les formes différenciées (adénomatoïdes ou théco-lutéiniques). Dans les premières, on retrouve à peu près toujours quelques champs contenant un îlot de cellules ou quelques cellules lutéinisées. Dans les secondes, les cellules lutéinisées proviennent de l'évolution maturative de cellules fusiformes que l'on retrouve en faisceaux épais tout autour d'elles.

5° L'hyperplasie bilatérale et totale des ovaires, telle que nous venons de la décrire, ne prête à aucun doute quant à sa nature dystrophique. Elle a les traits histologiques essentiels du thécome, sauf leur individualité tumorale se traduisant par une zone de démarcation assez nette, qui les sépare de l'ovaire restant. Cependant, au cours

de l'hyperplasie du stroma, des foyers prolifératifs plus ou moins arrondis peuvent s'individualiser et se séparer de la prolifération hyperplasique elle-même. Ils ont l'apparence parfaite des petits thécomes. Il n'est pas interdit de penser, qu'échappant par la suite plus ou moins aux régulations hormonales, ils puissent devenir des tumeurs autonomes isolées, alors même que tout le tissu hyperplasique et fonctionnel environnant a pu faire retour à un conjonctif scléreux.

6° L'hyperplasie du stroma de l'ovaire n'est pas toujours aussi évidente. Elle peut être nodulaire et localisée, siéger dans un ovaire en grande partie voué à la sclérose involutive. Les cellules fusiformes dans ces îlots ne sont pas infiltrées de sclérose, elles ont un dispositif tourbillonné qui leur donne une orientation propre, permettant de distinguer facilement le nodule isolé du stroma voisin.

Ces cellules contiennent des gouttelettes graisseuses ; elles subissent rarement la différenciation thécale totale.

4) Etude critique de nos observations

Certaines données du problème méritent quelques remarques.

A) PREUVES DE LA SÉCRÉTION ŒSTROGÉNIQUE

- Tests d'œstrogénie

Cliniquement, ce sont les hémorragies, la conservation d'organes génitaux non atrésiques et parfois une allure générale qui surprend chez une femme supposée en carence folliculinique. Les preuves biologiques n'en sont pas moins parfois défaillantes. Pour être valables, elles sont très difficiles à réaliser et celles que nous possédons n'échappent pas aux critiques, elles n'ont pas toujours une valeur absolue.

Les dosages hormonaux :

Engle, se basant sur une série de dosages, pense qu'il existe aucune preuve directe de la sécrétion, car dans ses observations les femmes n'excrètent pas plus d'œstrogènes qu'un groupe témoin.

Mais rappelons que l'hyperplasie du stroma n'est pas une tumeur, elle se situe aux confins de la physiologie et doit produire relativement peu d'hormones. Les chiffres obtenus se trouvent ou doivent se trouver à la limite inférieure de sensibilité des techniques. Nous n'avons pour notre part jamais trouvé de dosages très élevés en stéroïdes.

Les pourcentages d'erreurs dans ces zones limites sont telles que l'on ne peut en définitive pas s'y fier. Il faut enfin concevoir que ces sécrétions peuvent être intermittentes, donc échapper à une investigation qui porte sur un moment défini.

Les récepteurs périphériques :

De nombreux travaux ont insisté sur leur valeur comme reflet des sécrétions stéroïdiennes. Nous nous sommes basés sur les frottis d'une part, et sur les biopsies de l'endomètre d'autre part, ou éventuellement sur l'endomètre de la pièce opératoire. Nous devons, à propos de l'endomètre, faire remarquer qu'une métrorragie abrase la muqueuse et qu'une biopsie à ce moment peut donner des images qui risquent de se confondre avec une atrophie endométriale. De plus, nous avons remarqué, lors des cycles artificiels utilisés chez la femme âgée comme traitement palliatif de cancer du sein, que de fortes doses d'œstrogènes à cet âge ne font pas toujours saigner à l'arrêt du produit. Par contre, comme certains auteurs (HARTMAN), nous avons noté que de petites doses d'œstrogènes prescrites plus ou moins longtemps aboutissent par sommation à une hyperplasie de l'endomètre et à une métrorragie ; une longue pratique des cycles artificiels nous en a convaincu.

B) L'ORIGINE DES ŒSTROGÈNES

La source des œstrogènes peut être recherchée dans les ovaires, la cortico-surrénale... ou ailleurs. Les opinions sont divisées sur ces hypothèses.

a) La source des œstrogènes n'est ni ovarienne ni surrénalienne

Pour STRUTERS (1956), ce n'est ni l'ovaire, ni la surrénale, car la production des œstrogènes à cet âge ne varie pas quel que soit le mode de ménopause, naturelle ou chirurgicale. Il faut cependant noter que son étude ne s'appuie que sur l'examen des frottis vaginaux.

b) La source des œstrogènes est surrénalienne

C'est l'opinion de BREUER, BROWN et ses collaborateurs, STRONG, SCULLY et plus récemment GARDNER et RILEY (1964). Ils rappellent, en exergue, l'hypercorticisme discret, classique de la ménopause et nous retiendrons une observation de SCULLY : il s'agit d'une femme

de soixante-treize ans, présentant des métrorragies dans un contexte identique à celui des observations. L'ovariectomie amène l'arrêt des symptômes, mais ceux-ci reprennent de façon identique deux ans plus tard. Seule peut donc être alors accusée la surrénale. Gardner et Riley se basent sur des comparaisons de dosages effectués respectivement chez des femmes castrées et des femmes ménopausées. Ils constatent que les chiffres obtenus sont identiques et tiennent la surrénale comme responsable à cet âge des sécrétions hormonales. Ils rapportent le cas d'une malade comparable à celle de Scully, mais qui a subi, après une ovariectomie inefficace, une surrénalectomie responsable de la chute des dosages hormonaux. Carcatzoulis, par des dosages chez 270 femmes castrées, aboutit aux mêmes conclusions.

Ces quelques faits d'allures expérimentaux sont trop rares pour être acceptés sans réserve, tout comme d'ailleurs les résultats de dosages hormonaux. Cependant, l'hypothèse d'une origine surrénalienne des œstrogènes ne saurait être écartée, car toutes nos connaissances générales sur la physiologie de la surrénale lui donnent caution.

c) La source œstrogénique est ovarienne

1° Aspects histologiques : l'involution ovarienne post-ménopausique est décrite avec beaucoup de détails par certains auteurs anciens. Elle a été reprise plus récemment par Hanne Saurano (Helsinki, 1951); c'est un phénomène progressif de sclérose avec carence fonctionnelle totale dès la disparition des follicules. D'autres auteurs cependant, comme Dubreuil et Colin, pensent qu'une partie de l'ovaire reste active plus longtemps, notamment la thèque interne persistant autour des follicules involués.

2° Hyperplasie du stroma ovarien : nous avons montré qu'il peut exister au cours de cette période une hyperplasie du stroma ovarien. Peut-elle se trouver à l'origine d'une production hormonale ? Cette opinion a été émise par Smith dès 1941, par Heller et collaborateurs en 1944, Novak, Dicfaluzy et Lauritz en 1961, ainsi que Yin et Sommer cette même année.

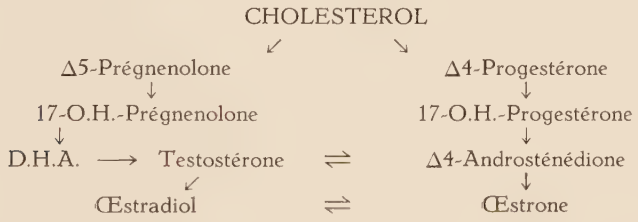
D'autres décrivent des images comparables, mais emploient une dénomination différente : tumeur du tissu interstitiel (Plate, en 1957); corticome (Beck et Latour, en 1962); hyperthécose (Fraenkel, en 1943 ; Coppeledge et Hasty, Lajos enfin, en 1965).

Lajos présente 12 observations comparables aux nôtres : femmes âgées, ménopausées qui présentent des métrorragies. Les explorations para-cliniques démontrant qu'il existe une activité œstrogénique. On doit pratiquer une hystérectomie. Les ovaires ne contiennent pas de

tumeurs, ils sont dépourvus de follicules, mais le stroma est en état d'hyperthécose. Après l'intervention, les signes d'œstrogénie régressent nettement.

3° Histochimie et procédés d'incubation : il est certain que seules des techniques fines : histochimie, microchimie avec corps marqués sur des fragments ovariens, permettront de démontrer de façon absolue cette sécrétion hormonale qu'un faisceau de preuves nous suggère. Nous n'avons pas pu les réaliser nous-mêmes dans l'état actuel des choses, mais très récemment, certains auteurs américains ont apporté le résultat de leurs investigations sur le métabolisme des œstrogènes dans les ovaires, leur expérimentation ayant consisté en incubation *in vitro* de fragment d'ovaire avec corps marqués.

Kosed, Conrad ont dressé un tableau des voies du métabolisme hormonal à l'intérieur de l'ovaire, qui nous explique les différentes potentialités fonctionnelles des hyperplasies et des thécomes.



Ryan et Petro (1966) sont arrivés à séparer les cellules granuleuses des cellules thécales. Les deux groupes cellulaires semblent posséder le même équipement enzymatique, mais dans les cellules thécales la biosynthèse paraît utiliser de préférence la voie Δ5, ce qui a été aussi démontré par Kase et Conrad.

Rice et Savard ont incubé du stroma ovarien en présence d'acétate marqué ; le stroma élabore surtout des androgènes Δ4-androstènedione, D.H.A. et testostérone, un peu de progestérone. La voie Δ5 est encore là aussi prépondérante pour la biosynthèse des androgènes et œstrogènes. Le métabolisme des stéroïdes est le même lorsqu'on effectue l'étude avec du stroma d'un ovaire en activité et le stroma hyperplasique d'un ovaire post-ménopausique. Qu'on ajoute à ces incubations des H.C.G., on assiste à une augmentation importante de la production de ces stéroïdes.

II. — CARCINOME DE L'ENDOMETRE ET STROMA OVARIEN

Nous ne voulons en aucun cas rouvrir le débat sur le rôle des œstrogènes dans la genèse des cancers de l'endomètre. Mais ces lésions sont essentiellement l'apanage de la femme ménopausée et les partisans de cette thèse se sont attachés à trouver une origine aux œstrogènes allégués à cet âge. Malgré notre réticence sur ce point quand on considère l'âge moyen très élevé de ces malades : soixante ans et plus, passons en revue les arguments proposés en faveur d'une pathogénie œstrogénique des carcinomes de l'endomètre. Certains l'ont attribué à l'hyperplasie du stroma ovarien (désigné de diverses façons).

Le pourcentage trouvé par certains auteurs est impressionnant.

Woll, Hertig et Smith l'ont retrouvé chez 84 % de femmes atteintes de cancer de l'endomètre (331 cas) et ménopausées, alors qu'ils n'en trouvent que 44 % pour un groupe témoin du même âge (307 cas).

Smith, Johnson et Hertig (1942), 80 % d'hyperplasie thécale sur 180 cas.

Novack et Mohler, 54 % contre 35 % pour un groupe témoin (48 cas).

Schneider (63 cas), 52,3 % contre 35 % pour un groupe témoin.

Sommers et Teloh, 83 % contre 37 % pour un groupe témoin.

D'autres ne sont pas d'accord sur cette correspondance. Roddick et Greene n'en trouvent aucune. Bigelow, ainsi que Shippel, sont du même avis. Osborne et Pitt sont incapables d'établir une corrélation valable.

Sherman, quant à lui, a trouvé sur 155 ovaires de femmes présentant un cancer de l'endomètre, 82 % d'hyperplasie, mais portant sur les cellules du hile. Nous prenons cependant cette opinion en considération, car certains admettent une grande parenthèse entre la cellule thécale et la cellule du hile (Loubet) : elle se traduit sur le plan physiologique par la possibilité de sécréter œstrogènes, androgènes ou même, pure hypothèse, un stéroïde ambo-sexuel, ce qui expliquerait de nombreux faits pathologiques *a priori* incompatibles : observation de L.C. Simard et R. Simard.

Femme de soixante-sept ans, ménopausée depuis quatorze ans. Elle présente depuis trois ans le syndrome suivant :

— gonflement douloureux des seins avec écoulement limpide ;

— disparition des bouffées de chaleur ;
— turgescence du clitoris ;
— écoulement glaireux du col, malgré un vagin atrésique.

Les auteurs pensent à une activité ovarienne suspecte : « S'agissait-il d'une simple réactivation fonctionnelle de l'ovaire avec maturation de quelques follicules atypiques, d'une prolifération tumorale de la granulosa ou de la thèque interne ? »

Exérèse totale de l'utérus et des annexes. Les bouffées de chaleur réapparaissent. L'érection clitoridienne et la sécrétion mammaire disparaissent dès le cinquième jour.

Ce syndrome était en rapport avec une hyperplasie considérable des cellules sympathicotropes du hile de l'ovaire dont quelques-unes contenaient un cristal de Reinke. Des cellules du même type étaient présentes aussi dans le stroma et le cortex ovarien, et formées de volumineux nodules, mais les cristaux de Reinke n'y ont jamais été observés, malgré plus de cent coupes sériées.

Cette hyperplasie est en effet très difficile à apprécier étant donné la disposition très capricieuse de ces cellules dans une région très étendue du mésovarium.

Nous avons revu 31 ovaires de femmes présentant un cancer de l'endomètre. Nous groupons les résultats de l'état ovarien dans un tableau (*Tableau XI*).

TABLEAU XI

	Ovaire actif	Ovaire fibreux	Hyperplasie du stroma		Hyperplasie du hile	Endomètre		
			îlot	diffuse		actif	fibreux	totalement envahi
Femmes en activité génitale : 4	4					2		2
Femmes ménopausées : 27 âge moyen : 60 ans		20	4	1 + petit thécome 1 + fibroblastique	1	0	9	18

Nous pouvons dire que l'hyperplasie du stroma suivant nos critère histologiques est peu fréquente au cours des néoplasies de l'endomètre : pour 24 observations, 2 cas d'hyperplasie en îlots et 2 cas diffuse, chiffre qui ne dépasse pas celui d'un groupe témoin.

Ainsi le rôle des œstrogènes, ceux d'origine ovarienne en tout cas, dans l'apparition du carcinome de l'endomètre, ne nous paraît pas démontré.

* *

III. — THECOME ET STROMA DE L'OVAIRE

Les statistiques montrent que le thécome est une tumeur de la femme ménopausée.

Barnes et Dockerty trouvent que 65 % des thécomes surviennent après la ménopause.

Auger : âge moyen, cinquante-trois ans.

Diddle : 60 %, période ménopausique.

Shachin : la plupart des cas se situent entre cinquante et cinquante-neuf ans.

Schneider : âge moyen, cinquante et un ans.

Signalons qu'ils sont, de toute façon, exceptionnels avant trente-cinq ans.

Rappelons très brièvement les différentes caractéristiques de cette tumeur :

1° Les thécomes se présentent *schématiquement sous deux aspects :*

Le premier a été longtemps confondu avec les fibromes ovariens : majorité de cellules d'apparence fibroblastiques, fusiformes, à protoplasme pauvre et éosinophile, à noyau ovoïde, disposés anarchiquement ou en travées irrégulières entre du collagène plus ou moins abondant et partiellement hyalinisé. Cependant, un examen attentif permet de retrouver une similitude de structure avec le stroma ovarien normal dont il a la forte cellularité, la constitution en travées et cellules parallèles, l'aptitude évolutive vers la hyalinose. Mais la coloration des graisses est largement positive dans le cytoplasme de ces cellules, ce qui permet de différencier ces tumeurs des simples fibromes ovariens. Ces derniers ne sont d'ailleurs probablement que des thécomes régressifs.

Le second réalise une image composée en majorité de cellules épithéliales, rondes, volumineuses, paraissant tuméfiées, à protoplasme abondant et très clair, criblées de petites vacuoles avec des limites cellulaires imprécises. Le noyau est volumineux. Ces cellules sont groupées en petits amas dispersés au milieu des cellules fusiformes et forme des îlots de type endocrinien.

Bien entendu, il existe toute une série de formes intermédiaires entre ces cas extrêmes.

a) Les thécomes avec hyperplasie du même coté ou sur l'ovaire contro-latéral

L'association serait fréquente mais peu de travaux s'y sont attachés. Schneider et Bechtel sont parmi les seuls. Ils ont retrouvé une hyperplasie du stroma dans chaque cas étiqueté fibrome de l'ovaire, rejoignant par là les auteurs précédents, en pensant qu'en réalité tous les fibromes ovariens sont des thécomes.

b) Les thécomes bilatéraux

Ils sont, par contre, exceptionnellement rencontrés : 5 cas dans la littérature, plus 2 cas publiés à Marseille (Professeur Comiti), sans que l'on puisse trouver dans cette rareté une explication, à moins qu'il ne s'agisse d'un défaut d'examen systématique de l'ovaire contro-latéral.

Nous avons revu 22 observations de thécomes :

— Dans 4 cas, il n'a été procédé qu'à une ovariectomie simple à cause surtout de l'âge des malades : vingt-sept ans, trente-quatre ans, trente-sept ans.

— Dans 18 cas, nous avons pu examiner l'ovaire contro-latéral. Etat de l'ovaire : scléreux ou normal, 9 ; hyperplasie du stroma, 9.

D'où 50 % d'hyperplasie du stroma.

L'hyperplasie est donc fréquente. Est-ce un processus réactionnel ? N'est-ce pas plutôt la lésion primitive qui fait le lit du thécome. Nous le pensons sans pouvoir apporter de preuves absolues.

Mais l'examen attentif de nos coupes nous montre tous les faits de passage désirable entre l'hyperplasie du stroma et les nodules thécaux. Enfin, la constitution histologique du thécome est tout à fait superposable à celle d'une hyperplasie.

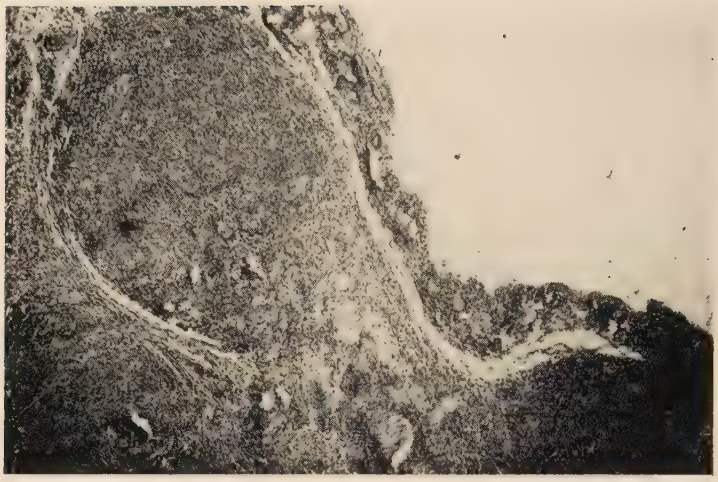
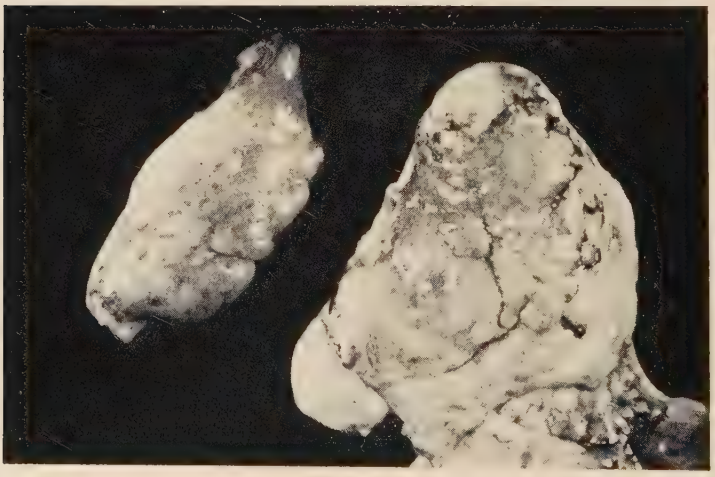


FIG. 1 : *Ovaire préménopausique* (64.489, bon). A droite, un follicule dégénératif, à son contact : stroma ovarien non sclérosé avec nodule très cellulaire

FIG. 2 : *Hyperplasie et nodule thécomateux pseudo-tumoral* (39.020 Co). A gauche : ovaire de taille normale sans formation folliculaire ; à droite : ovaire augmenté de volume avec un nodule chamois en haut



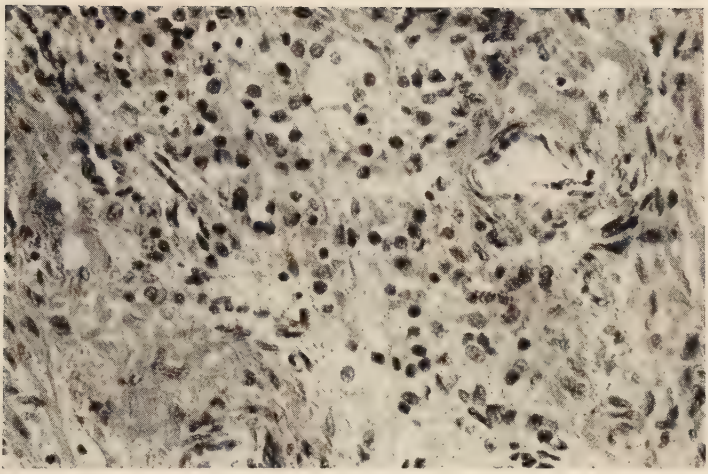


Fig. 3 : *Même observation que figure 2.* Hyperplasie du stroma avec transformation adénomatoïde lutéinique des cellules. Les structures du nodule chamois isolé étaient identiques

Fig. 4 : *Même observation que figure 2.* Hyperplasie du stroma. Les cellules sont très chargées de graisse

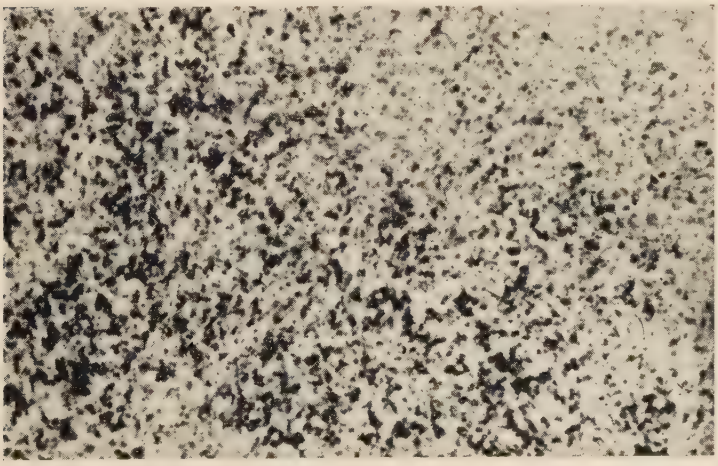


Fig. 5 : *Hyperplasie du stroma sans formation endocrinienne histologiquement figurée. Absence de follicules*

Fig. 6 : *Hyperplasie du stroma de forme fibroblastique* (14.772, bon)

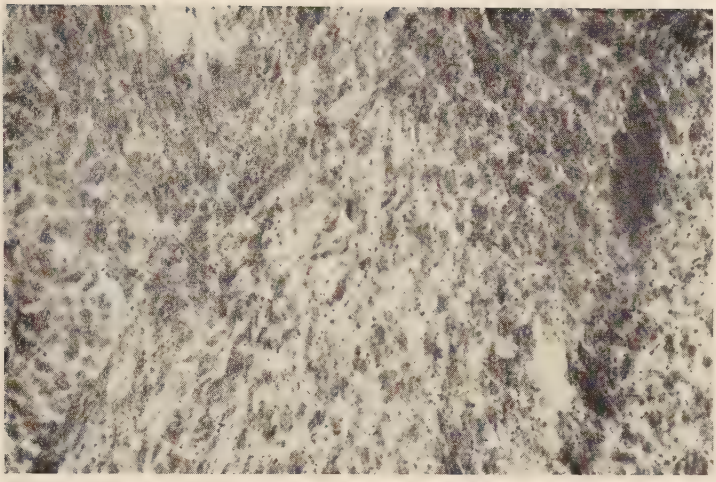
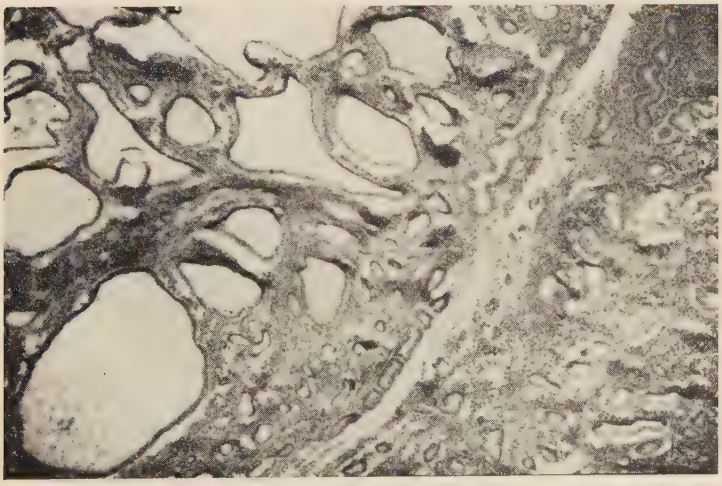


FIG. 7 : *Même observation que figure 6. Coloration des graisses*

FIG. 8 : *Idem endomètre.* A gauche : involution kystique ; à droite : prolifération de type folliculinique



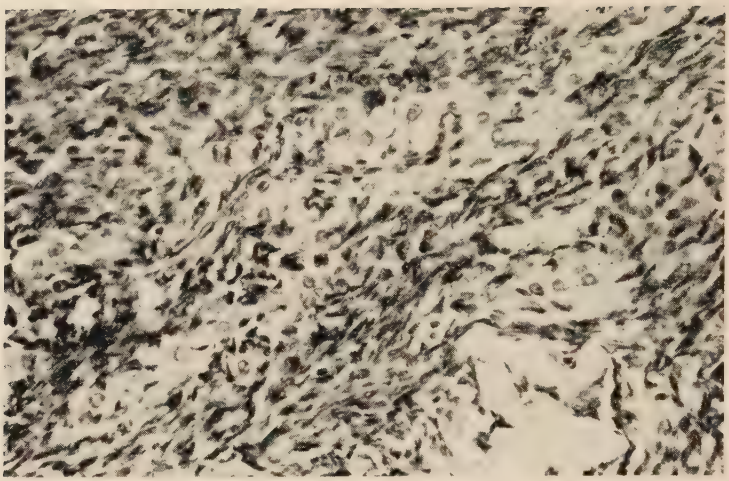
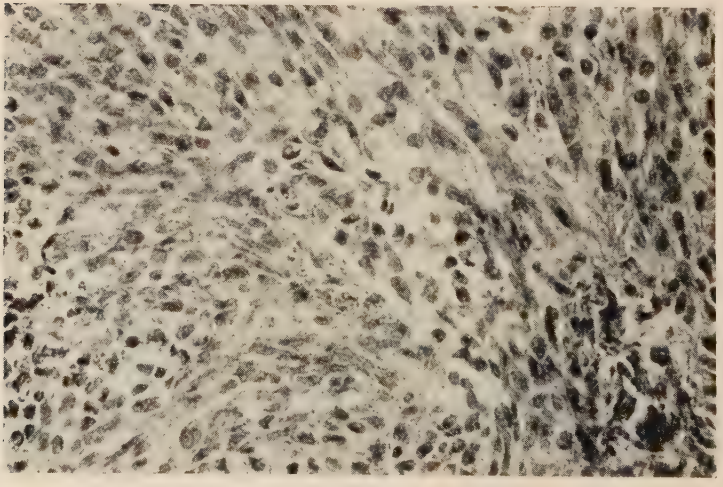


FIG. 9 : *Hyperplasie fonctionnelle* (46.753, bon). Endocrinienne figurée, grande cellule théco-lutéinique comparée avec la figure suivante

FIG. 10 : *Thécome* (43.371, bon). Image presque identique à la précédente



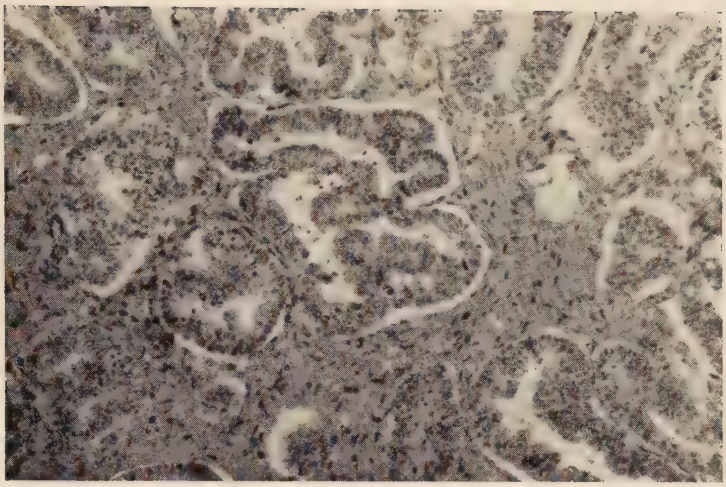
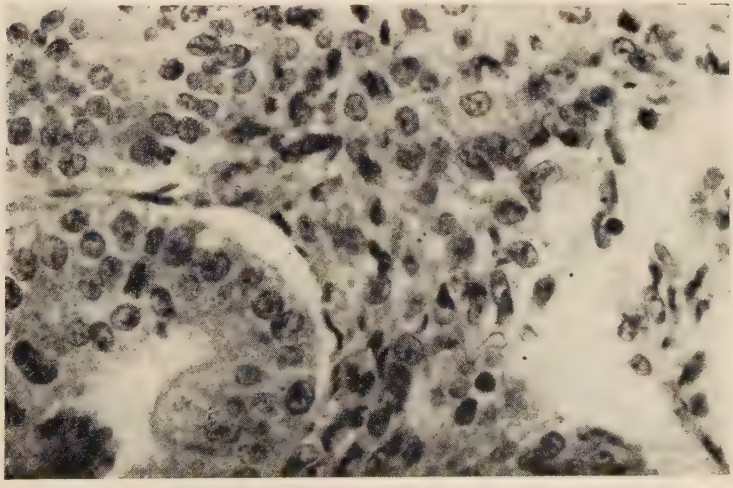


FIG. 11 : *Tumeur à stroma fonctionnel, adénocarcinome papillaire.* Noter l'abondance du stroma

FIG. 12 : *Idem figure 11.* Fort grossissement. A gauche : épithélium contenant des vacuoles ; à droite : stroma formé de grandes cellules lipidiques. Aussi bien dans l'épithélium que dans le stroma, les vacuoles contenaient des lipides



CHAPITRE III

POSSIBILITE EVOLUTIVE DU STROMA AU COURS DE LA MENOPAUSE ET DE LA POST-MENOPAUSE

Nous allons regrouper les faits qui se dégagent de nos observations en les intégrant dans le déroulement de la ménopause.

I. — PRE-MENOPAUSE

C'est la période qui précède la ménopause proprement dite. Elle se situe vers quarante-cinq ans en moyenne.

C'est le moment où commencent à apparaître des troubles du cycle menstruel : périodes d'aménorrhée, hypoménorrhée ou métrorragie. Au niveau de l'ovaire, on note une raréfaction du nombre des follicules et surtout une anovulation fréquente avec pour corollaire une absence de corps jaune.

D'où pour le physiologiste la base de cette période est un déficit lutéinique avec, pour conséquence, la stimulation hypophysaire réactionnelle qui se traduit par une élévation importante du chiffre de F.S.H. (comme en témoignent de nombreux travaux).

Il faut d'ailleurs remarquer qu'inversement, lorsque l'on donne des doses importantes d'œstrogènes de façon continue, on arrive parfaitement à neutraliser cette réponse hypophysaire.

Mais il y a là une hypothèse qui, à notre avis, reste à vérifier. Certes, dans la période pré-ménopausique, le nombre de follicules diminue et les maturations folliculaires sont de plus en plus rares ; mais lorsque le follicule se développe, il peut donner un corps jaune avec une fréquence qui, dans notre expérience personnelle fondée sur de nombreux examens d'ovaires et sur les résultats de biopsies de l'endomètre, ne nous paraît pas moins élevée qu'aux autres âges. Le déficit est à notre avis global, folliculo-lutéinique quand il existe (Professeur LAFFARGUE).

II. — MENOPAUSE PROPEMENT DITE

Cette période est définie par l'arrêt de la menstruation et l'on exige une durée de un an pour considérer que le phénomène est bien réalisé, c'est alors la post-ménopause. L'examen des lames montre une disparition des follicules actifs, donc arrêt de l'évolution folliculaire et des cycles menstruels, ce qui ne signifie pas arrêt d'une activité hormonale ; d'ailleurs, les thèques peuvent fonctionner autour des follicules atrésiques et le stroma est conservé.

La physiologie explique l'arrêt des cycles mais reste hésitante sur les mécanismes intimes. On veut en faire un phénomène local ovarien pur, les F.S.H. toujours élevés n'étant que la conséquence de l'épuisement ovarien. D'ailleurs, la ménopause n'existe que chez la femme et certains primates, ce qui tendrait bien à prouver que le phénomène a toute chance de se situer au niveau de l'ovaire. Chez l'homme, l'andropause à type de ménopause féminine est exceptionnelle (J. Vague).

III. — POST-MENOPAUSE

Période beaucoup plus longue, elle est définie artificiellement lorsque l'aménorrhée dure depuis plus d'un an chez une femme d'au moins cinquante ans ; cette définition élimine le problème des ménopauses précoces.

Nous allons suivre l'évolution du stroma qui reste la dernière zone en activité à ce moment.

1) Involution banale

Comme l'ont déjà souligné de nombreux auteurs (Dubreuil, Saurano, Tokora), le stroma devient de plus en plus fibreux et perd ses caractères qui le distinguent des fibroblastes ; il se tasse. Cette fibrose, rapide pour ces auteurs, nous apparaît un phénomène beaucoup plus allongé dans le temps.

TABLEAU DE NOTRE ANALYSE QUANTITAVIVE DU STROMA : FEMMES MÉNOPAUSÉES DE PLUS DE CINQUANTE-CINQ ANS (*groupe témoin et métrorragies sans œstrogénie clinique*)

Nous avions constaté que le stroma ovarien pouvait conserver, aux environs ou après la ménopause, une activité fonctionnelle et que cette activité peut ne pas être figurée histologiquement de façon explicite (hyperplasie à cellule fusiforme).

Nous avons donc pensé que l'involution du stroma après la ménopause est progressive et en accord avec l'involution des organes génitaux externes.

Nous avons alors essayé d'en évaluer la quantité d'une façon approximative, comptant sur le grand nombre d'observations pour diminuer la marge d'erreurs inhérente à une technique aussi grossière.

Les résultats enregistrés sur le tableau indiquent dans l'ensemble qu'après cinquante-cinq ans, sur 18 cas, le stroma est conservé dans les proportions suivantes :

— 6 cas entre 80 et 100 % ;
— 6 cas autour de 40 % ;
— 6 cas autour de 10 %.

TABLEAU XII : *Tableau de conservation du stroma après 55 ans*

56 ans	80 %			*Métrorragies idiopathiques sans signes d'œstrogénie*
56 ans	30 %			
62 ans	10 %			
60 ans	90 %			
66 ans	20 %	+	noyau d'hyperplasie	
56 ans	40 %	+	noyau d'hyperplasie	
56 ans	10 %	+	petit thécome	*Groupe témoin*
65 ans	10 %			
58 ans	90 %			
70 ans	30 %			
60 ans	100 %			
57 ans	40 %			
76 ans	40 %			
55 ans	40 %			
56 ans	90 %			
65 ans	20 %			
60 ans	90 %			
55 ans	10 %			

(Nous n'avons pas étudié les ovaires sur des coupes en séries nombreuses. Nous nous sommes contentés d'évaluer la surface du stroma actif sur la coupe méridienne de chaque ovaire. Cette méthode, fort éloignée des méthodes de reconstruction, ne nous donne qu'une approximation valable néanmoins pour des ovaires déjà diminués de volume.)

L'ovaire post-ménopausique n'apparaît donc pas comme un organe immédiatement fibreux. Son stroma a une évolution très variable. Nous n'avons pas voulu faire une statistique sur si peu de cas et sur des critères un peu subjectifs, mais le fait global d'une possibilité de conservation nous est apparu certain.

2) Les cas isolés de reprise folliculaire

Ils sont rares : Brewer et Miller en signalent 2 cas ; Tisze et Mayer, 2 cas ; Hartman, sur une revue de 312 cas, en signale 2 après un an de ménopause.

Nous en avons nous-mêmes deux cas, dont un avec corps jaune. On a même signalé des grossesses post-ménopausiques : Ballon, 1941 ; Hann, 1902 ; le Professeur Laffargue a observé une grossesse survenue chez une femme de cinquante-quatre ans, jusqu'alors stérile, après une période d'aménorrhée de dix mois (communication orale).

Il est impossible de donner une explication à ces faits paradoxaux qui, s'ils existent, restent très rares. Nos deux observations se situent près de la ménopause.

3) Hyperplasie du stroma

Nous en avons donné ses caractéristiques histologiques sur le plan fonctionnel ; cette hyperplasie peut ne pas être sécrétante, comme le montrent toutes nos observations sans aucun signe de retentissement hormonal. Dans le cas contraire, ces cellules produisent des substances hormonales à action œstrogénique. Nous n'avons jamais observé de signes de virilisation. Mais cette éventualité a déjà été rapportée : observations de Berger, Sternberg, Simard. Cet éventuel pouvoir rapproche la cellule thécale de la cellule du hile, comme le pensent Witchi et Loubet. Simard a même décrit une observation d'hyperplasie fonctionnelle à retentissement bisexuel. Inversement, certains auteurs dont Husslein ont signalé des hyperplasies glandulo-kystiques post-ménopausiques par adénomes des cellules du hile (qui sont d'ordinaire virilisants).

4) Thécomes

Nous croyons que les thécomes et les fibro-thécomes ne sont qu'une évolution de l'hyperplasie thécale. Ils ne représentent en fait que des stades fonctionnels différents. Les faits cliniques et anatomo-

pathologiques illustrent très bien cette conception. Comme les hyperplasies, ces tumeurs sécrètent le plus souvent des hormones femelles, parfois des hormones mâles (*observation de Mlle F...*, vingt-sept ans : Professeur Ruf). Leur taille est variable, elles peuvent, à la limite, être représentées par des îlots théco-hyperplasiés ou petits thécomes infra-cliniques qui ont toujours la même signification. A l'opposé, le thécome fibreux n'est pas fonctionnel, il représente une forme de passage vers la fibrose, stade final de l'évolution du stroma post-ménopausique.

* *

En appendice, nous avons essayé par des dosages du F.S.H. de préciser la dépendance du stroma à cet âge vis-à-vis de la commande hypophysaire.

Tableau XII

Nous avons essayé par des dosages de F.S.H. de voir la dépendance ou l'indépendance du stroma à cet âge vis-à-vis de la commande hypophysaire.

I	II	III	IV
METRORRAGIES + HYPERPLASIE DU STROMA	METRORRAGIES SANS HYPERPLASIES	NON MENOPAUSEES + METRORRAGIES	OESTROGENOTHERAPIE CYCLIQUE
AZ - 77 ans 160 US	UR - 53 ans 100 US	AR - 53 ans 5 US	SA - 75 ans 5 US
ET - 53 ans 160 US	DO - 65 ans 100 US	CO - 52 ans 50 US	AB - 69 ans 14 US
	MA - 70 ans 100 US	RA - 43 ans 10 US	CH - 66 ans 16 US
TC - 70 ans	RO - 58 ans 160 US		NE - 68 ans 5 US
Avant intervention 5 US	JO.R - 50 ans 200 US		CA - 76 ans 15 US
Après intervention 50 US	N.B.L- 44 ans 160 US		

Les chiffres obtenus pour les femmes ménopausées, qu'elles aient ou non des métrorragies, ont toujours été élevés : > 100. Les femmes dans la pré-ménopause, par contre, ont un chiffre plus bas, au-dessous de 50 en général.

Enfin, ceux obtenus dans le groupe des hyperplasies du stroma post-ménopausique sont variables. Sur nos quelques premiers cas, nous ne pouvons conclure, mais ces chiffres laissent sous-entendre que les sécrétions du stroma doivent être peu importantes. La contre-épreuve étant donnée par le groupe des œstrogéno-thérapie-cycliques, les chiffres sont très bas : au-dessous de 20.

Ainsi, l'évolution du stroma et de la thèque semblent sous la dépendance de mécanismes qui ne sont pas entièrement synchrones à ceux qui régissent le développement de la granulosa. Ils leur confèrent dans certaines circonstances une indépendance qui paraît assez habituelle dans l'ovaire ménopausique.

CONCLUSIONS

Le point de départ de notre travail a été l'étude de l'ovaire ménopausique.

Nous avions recueilli huit observations de métrorragies post-ménopausiques avec signes cliniques et biologiques d'imprégnation œstrogénique. Les ovaires de ces femmes ne contenaient plus aucun follicule et n'étaient le siège d'aucun tumeur sécrétante. Nous y avons trouvé en revanche un stroma hyperplasique. Ce phénomène parfois fort important se présente sous divers types histologiques depuis la forme fibroblastique jusqu'à la forme à différenciation endocrine. Son mécanisme est probablement lié à des conditions hormonales où des facteurs généraux prennent sûrement une grande part. Mais nous avons été frappés de constater la présence d'une hyperplasie fonctionnelle particulièrement remarquable du point de vue morphologique et biologique dans le stroma de l'adénocarcinome de l'ovaire. Cette notion de tumeur à stroma fonctionnel étend singulièrement les possibilités pathogéniques, de sorte que nous n'avons pas tenté un essai d'explication qui aurait été purement hypothétique.

Nous avons alors examiné systématiquement 40 ovaires provenant de femmes à la ménopause ou ménopausées depuis des temps variables. L'involution du stroma de l'ovaire après la disparition des follicules nous est apparue progressive et en tout cas beaucoup moins brutale qu'il n'est classique de le dire. Le stroma reste longtemps riche en cellules. Certaines se maintiennent intactes, d'autres régressent, d'autres plus rarement sont hyperplasiques.

Aussi nous pensons qu'au cours de la ménopause normale, il existe une sécrétion œstrogénique en rapport avec une activité des cellules du stroma de l'ovaire qui explique les caractères progressifs du syndrome ménopausique fort différent d'un syndrome de castration.

Au cours de ce travail, nous avons revu 24 observations de thécomes dont 20 post-ménopausiques. Nous avons été frappés de cons-

tater que, dans la moitié des cas, l'ovaire opposé était le siège d'une hyperplasie du stroma. Il est ainsi permis de penser que le thécome né de l'hyperplasie du stroma en représente une forme tumorale particulière. De structure parfois identique, il existe entre les deux phénomènes de nombreuses formes de passage.

Nous avons aussi étudié les relations qui peuvent exister entre les thécomes, l'hyperplasie du stroma et les cancers de l'endomètre. Sur 24 observations de thécome, nous n'avons trouvé qu'une seule association thécome-adénocarcinome de l'endomètre. A l'opposé, sur 24 femmes présentant un adénocarcinome de l'endomètre, il n'existe que 4 cas d'hyperplasie du stroma plus un cas d'hyperplasie des cellules du hile, chiffres équivalant à ceux de nos 40 observations témoins.

En conclusion, l'évolution du stroma de l'ovaire nous apparaît variable pendant la période ménopausique.

— Déconnecté des organites normaux de l'ovaire qui ont disparu, il garde une fonction autonome et n'involue que lentement.

— Il peut dans certains cas s'hyperplasier et prendre une structure typiquement endocrinienne aboutissant à une œstrogénie anormale avec métrorragie, éventualité à ne pas oublier en clinique.

— Ce phénomène physiologique, enfin, est capable de subir une déviation pathologique dans le sens tumoral et d'aboutir aux thécomes.

Lu et approuvé,

Le Président du Jury :
J. CHOSSON

Vu, le Doyen
H. GASTAUT

BIBLIOGRAPHIE

Nous avons essayé de classer la bibliographie par chapitres.

Les publications plus anciennes, que nous n'avons pas jugé utile de rappeler, se retrouvent dans la bibliographie des ouvrages de base.

OUVRAGES DE BASE

Brux (J. de). — Anatomie, embryologie, histologie de l'ovaire. (*Encyclopédie Méd.-Chir.*, « Glandes endocrines », 10.026, A.10.)

Grady (H.G.) and Smith (D.E.). — The ovary. (*International Academy of Pathology Monograph,* The Williams and Wilkins Co., 1963, 1 vol.)

Morris and Scully. — Endocrine pathology of the ovary. (Saint-Louis, C.V. Mosby, 1958, 1 vol., 151 p.)

Novack (E.R.) and Woodruff (J.D.). — Gynecologic and obstetric pathology. (W.B. Saunders Company, 1962, 1 vol.)

Plotz (E. Jurgen). — The climateric and the postmenopause. (*Clin. Obstet. and Gynecology,* 1964, **7**, n° 2, 429-620.)

Serment (H.) et Piana (L.). — Tumeurs endocrines sexuelles de l'ovaire. (Paris, Expansion Scient. Franç. édit., 1964, 1 vol.)

Watzka (M.). — Manuel d'anatomie microscopique de l'homme fondé par W. Van Möllendorff. 7e vol., 3e partie : Les organes génitaux de la femme. (Berlin, Göttinger, Heidelberg, Editions Springer, 1957.)

Zuckerman (S.). — The ovary. (New York and London, Academic Press, 1962, 1 vol.)

EMBRYOLOGIE

Colloque sur la différenciation sexuelle chez les vertébrés. Texte de Witchi, Vera Dantchakoff. (*Arch. Anat. Microscop.*, 1950, **39**.)

Decourt et Guinet (P.). — Les états intersexuels. (Paris, Maloine édit., 1962, 1 vol.)

Pinkerton (J.H.M.) and MacKay (D.G.). — Development of the human ovary. A study using histochemical technics. (*Obstet. and Gynec.*, 1961, **18**, 2, 152-181.)

Ponse (K.). — La génétique du sexe chez les batraciens. (*Arch. An. Micros. Morph. Expér.*, 1950, **39**, 183.)

Rosa (P.). — Endocrinologie sexuelle du fœtus féminin. (Paris, Masson édit., 1955, 1 vol.)

Vague (J.). — La différenciation sexuelle humaine. (Paris, Masson édit., 1953, 1 vol.)

Witchi. — Development of vertebrates. (Philadelphie, Saunders edit., 1956, 1 vol.)

— Embrylogie of the ovary. (*The Ovary*, H.G. Grady and D.E. Smith edit., 1963, **1**, 1-10.)

HISTOLOGIE

Boss (J.H.), Scully (R.E.), Wegner (K.H.) et Cohen (R.B.). — Variations structurales de l'ovaire adulte. Significations cliniques. (*Obstet. and Gynec.*, 1965, **25**, 747-764.)

Curtis (E.). — Normal ovarian histology in infancy and childhood. (*Obstet. and Gynec.*, 1962, **19**, 4, 444-454.)

Dubreuil (G.). — Le stroma cortical de l'ovaire féminin ; ses divers modes d'adaptation fonctionnelle. (*Bull. Histol. Tech. Micr.*, 1946, **23**, 2, 17-34.)

— L'ovaire féminin. Envisagé à la lueur des récentes acquisitions histologiques et histo-physiologiques.

— La détermination de la glande thécale de l'ovaire. Induction morphogène à partir de la granulosa folliculaire. (*Acta Anat.*, 1957, **30**, 269-274.)

Keller (R.) et Adrian (J.). — L'atrophie sénile de la muqueuse utérine. Aspects histologiques. Essai de classification. (*Gynec. et Obstét.*, 1940, **40**, 400-410.)

Laffargue (P.). — Exploration cyto-hormonale de l'endomètre et les cycles artificiels. (*Arch. d'Anat. Path.*, 1957, **33**, 4, 391-402.)

Loubet (R.) et Loubet (A.). — Les cellules du hile de l'ovaire et leurs rapports avec les autres éléments endocrines de la glande. (*Ann. d'Anat. Path.*, 1961, **6**, 2, 189-212.)

MacBride (J.M.). — L'endomètre normal post-ménopausique. (*J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1954, **61**, 691-697.)

MacKay (D.G.), Pinkerton (J.H.M.), Hertig (A.T.) and Danziger. — The adult human ovary. A histochemical study. (*Obstet. and Gynec.*, 1961, **18**, 1, 13-39.)

MacKay (D.G.), Hertig (A.T.) and Hickey (W.F.). — The histogenesis of granulosa and theca cell tumors of the human ovary. (*Obstet. and Gynec.*, 1953, **1**, 125-136.)

Novak (E.) and Richardson (E.H.). — Proliferative changes in the senile endometrium. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1941, **42**, 564-579.)

Parks (R.D.), Scheerer (P.P.) and Greene (R.R.). — The endometria of normal postmenopausal women. (*Surg. Gynec. Obstet.*, 1958, **106**, 413-420.)

Saurano (H.). — Ovarian hilus cells in varying phases of life. (*Ann. Chir. Gynaec. Fem.*, 1962, **51**, 1, 108-122.)

Speert (H.). — The endometrium in old age. (*Surg. Gynec. Obstet.*, 1949, **89**, 551.)

ENDOCRINOLOGIE

Albeaux-Fernet (M.). — Ménopause. (*Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, « Gynécologie », 1, 165, A.10.)

Albert (A.). — Human urinary gonodotropin. (*Recend. Prog. Horm. Res.*, 1956, **12**, 227-301.)

Becker (K.L.) et Albert (A.). — Excrétion urinaire de F.S.H. et de L.H. (*J. Clin. Endocr.*, 1965, **25**, 962-974.)

Benders (S.). — Les hormones et la ménopause. (*Practitioner*, 1964, **192**, 1149, 359-362.)

Bricaire (H.) et Luton (J.P.). — Les inclusions de tissu surrénalien fonctionnel dans les gonades. (*Journées Endocrinologiques*, 1966, 79-101.)

Brown (P.S.). — Urinary gonadotrophin in postmenopausal women. (*J. Endocr.*, 1963, **25**, 427-441.)

Bucholz (R.), Nocke (L.) and Nocke (W.). — The influence of gestagons on the urinary excretion of pituitary gonatropine estrogens and pregnanediol in women in the post menopause and during the menstrual cycle. (*Internat. J. Fertil.*, 1964, **9**, 231-251.)

Carcatzoulis (S.). — La sécrétion des œstrogènes chez la femme après la ménopause. (*Presse Médicale*, 1961, **69**, 47, 2063-2066.)

Forleo (R.) and Collins (W.P.). — Some aspects of steroid biosynthesis in human ovarian tissue. (*Acta Endocr.*, 1964, **46**, 265-278.)

Furuhjelm (M.). — Hormonal urinary excretion during the climateric. (*Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 1965, **43**, suppl. 7, 42-44.)

Gronroos (M.). — Vaginal smear in post menopause and its correlation with urinary excretion of estrogens-17 ketosteroide and gonadotrophins. (*Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 1965, **44**, suppl. 5, 1-117.)

Guinet et Béthoux (R.). — De l'augmentation du taux de F.S.H. dans les urines comme test de carence ovarienne primitive. (*Rev. Méd. Lyon*, 1954, **3**, 4, 133-164.)

Kase (N.) et Conrad (S.H.). — Steroid synthesis in abnormal ovaries. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1964, **90**, 1252-1273.)

Keller (P.J.). — Studies on pituitary gonadotrophins in human plasma. (*Acta Endocr.*, 1966, **52**, 3, 348-358.)

Louchard (J.). — Variations physiologiques des gonadotrophines F.S.H. et L.H. au cours du cycle menstruel et en pathologie ovarienne. In « Les fonctions endocriniennes de l'ovaire » (Prof. Jayle). (Paris, Gauthier-Villars édit., 1966, 1 vol., 205 p.

MacArthur (J.W.), Ingersoll (F.M.) and Worcester (J.). — Urinary excretion of interstitial-cell stimulating hormone by normal males and females of various ages. (*J. Clin. Endocr.*, 1958, **18**, 5, 460-469.)

Maqueo (M.) and Goldzicher (J.W.). — Hormone induced alterations of ovarian morphologie. (*Fertil. and Steril.*, 1966, **17**, 676-683.)

Petersohn (K.L.). — The excretion of gonadotrophin during the menstruel cycle and in the menopause. (*Z. Geburtsh. Gynak.*, 1961, **157**, 3, 296-309.)

Ponse (K.). — Gonadotrophines chroniques et fonction androgène de l'ovaire. (*Colloque sur les Fonctions Lutéales*, Paris, Masson édit., 1954, 1 vol., 57-62.)

Rice (B.F.) and Savard (K.). — Steroid hormon formation in the human ovary. IV : ovarian stromal comportment formation of radioactiv steroids from acetate and action of gonatropins. (*J. Clin. Endocr.*, 1966, **26**, 593-609.)

Richardson (G.S.). — Medical progress : ovarian physiology. (*New Engl. J. Med.*, 1966, **274**, 1183-1194.)

Rosenberg (E.) and Engel (L.). — The influence of steroides on urinary gonadotropin excretion in a post menopausal woman. (*J. Clin. Endocr.*, 1960, **20**, 1576.)

ROUX (G.), MARCHAL (G.) et RAPP (P.E.). — Inconvénients et dangers des œstrogènes donnés à forte dose après la ménopause. (*Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franç.*, 1953, **5**, 213-216.)

RYAN (K.J.) and PETRO (Z.). — Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and thecal cells. (*J. Clin. Lndocr.*, 1966, **26**, 46-52.)

SHEEHAN (H.L.) and MURDOCH (R.). — Post-partum necrosis of the anterior pituitary : pathological and clinical aspects. (*J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1938, **45**, 456.)

SMITH (P.A.) and ALBERT (A.). — Effect of estrogen on urinary gonadotropin. (*Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1955, **30**, 617.)

SMITH (O.W.) and RYAN (K.J.). — Estrogen in the human ovary. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1962, **84**, 2, 141-153.)

STAEMMLER (H.J.) and WILLE-SCHÖRCHER (C.). — Probleme der sexual steroid therapy bei der alternden Frau. (*Geburtsh. U. Frauenm.*, 1966, **26**, 357-370.)

VAGUE (J.). — Physiologie de l'ovaire. (*Encycl. Méd.-Chir.*, « Glandes endocrines », 1961, 10.027, A.10.)

— La différenciation sexuelle humaine. Ses incidences en pathologie. (Paris, Masson édit., 1963, 1 vol.)

VÉZIRIS (C.D.). — Variations spontanées de la gonadotrophinurie chez la femme ménopausée non traitée. (*Ann. Endocr.*, 1957, **18**, 1, 120-126.)

— La gonadotrophinurie chez la femme ménopausée en cours de traitement par les hormones génitales. (*Ann. Endocr.*, 1957, **18**, 1, 127-133.)

ZANDER (J.). — Steroids in the human ovary. (*J. Biol. Chem.*, 1958, 232, 117.)

METRORRAGIES POST-MENOPAUSIQUES

ALBANET (P.). — Contribution à l'étude des hémorragies génitales après la ménopause. (*Thèse Médecine*, Paris, 1953, n° 220.)

BARRAUD (M.). — Considérations histo-pathologiques sur les métrorragies post-ménopausiques d'origine corporéale. (*Thèse Médecine*, Toulouse, avril 1952, n° 23.)

BREWER (J.), MILLER. — Hémorragies utérines post-ménopausiques. (*Amer. J. Obstét. Gynéc.*, 1954, **67**, 5, 988.)

BUROU (G.). — Les hyperplasies de l'endomètre. (*Thèse Médecine*, Alger, 1938.)

FRAMPTON (J.). — Augmentation de l'activité œstrogénique et hémorragies post-ménopausiques. (*J. Obstet. Gynaec. Brit.*, 1966, **73**, 2, 137-139.)

Gautier (P.) et Vanoverstaeten (G.). — Métrorragies post-ménopausiques. Considérations diagnostiques à propos d'une centaine d'observations. (*Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franç.*, 1963, **15**, 4, 506.)

Grandis (J.). — Contribution à l'étude des métrorragies post-ménopausiques. (*Thèse Médecine*, Marseille, 1959, n° 35.)

Hartmann (J.P.). — Contribution à l'étude du diagnostic étiologique des hémorragies génitales et pseudo-génitales après la ménopause. Analyse de 312 cas. (*Thèse Médecine*, Paris, 1965, n° 588.)

Laffargue (P.), Serment (H.) et Vallette (C.). — Problèmes endocriniens des métrorragies post-ménopausiques dites idiopathiques. (*Rev. Franç. Endocr. Clin. et Métab.*, 1966, **7**, n° 6, 499.)

Latour (J.P.A.) et Pelletier (J.F.). — Pourcentage des cancers utérins dans les métrorragies post-ménopausiques. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1961, **81**, 1, 146-147.)

Laugeron (P.) et Gaudefroy. — Métrorragies post-ménopausiques d'origine non tumorale. Rôle du facteur vasculaire. (*Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franç.*, 1958, **10**, 4, 404.)

Lehto (L.) et Kinumen (D.). — Sur les causes des métrorragies post-ménopausiques. Analyse de 801 malades examinées entre 1950 et 1953 aux consultations externes de la clinique de gynécologie d'Helsinki. *Gyn.*, Bâle, 1957, **14.316**, 391-400.)

Lelièvre (H.) et Isidor (P.). — Métrorragies post-ménopausique dues à une tumeur complexe de l'ovaire hormono-sécrétante. (*Gynéc. et Obstét.*, 1955, **54**, 4, 441-451.)

MacFadyen (E.H.). — Analysis of 100 cases of post menopausal bleeding. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1952, **63**, 1, 178-180.)

Magendie, Maginel (J.) et Honton (J.). — Enquête statistique sur l'étiologie des méno-métrorragies, en particulier à la période climatérique. (*C.R. Soc. Franç. Gynéc.*, 1957, **27**, 344-355.)

Mathieu (J.), Mousselon (J.) et Villedieu (A.). — A propos de 270 observations de métrorragies post-ménopausiques. (*Lyon Chir.*, 1960, **56**, 1, 139-145.)

Novac (E.R.). — Post menopausal endometrial hyperplasis. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1956, **71**, 6, 1312-1321.)

— Post menopausal bleeding. (*Clin. Obstet. Gynec.*, juin 1964, **7**, 464-475.)

Payne (F.L.), Wright (R.C.) and Fetterman (H.H.). — Post menopausal genital bleeding. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1959, **77**, 6, 1216-1227.)

Rouchy (R.) et Lamotte. — Métrorragies post-ménopausiques non cancéreuses : problèmes étiologiques et thérapeutiques. (*Rev. Franç. Gynéc.*, 1955, **50**, 3-4, 87-101.)

ROUCHY (R.). — L'hypertrophie endométriale post-ménopausique à type métrorragique. (*Gynéc. et Obstét.*, 1958, **57**, n° 3, 300-312.)

— Une métrorragie post-ménopausique d'actualité. Action des œstrogènes sur l'utérus ménopausé. (*Gynéc. et Obstét.*, 1960, **59**, 2, 248-256.)

— Métrorragies post-ménopausiques de causes exceptionnelles. (*Gynéc. et Obstét.*, 1951, **3**, 4, 685.)

SERMENT (H.) et FELCE (A.). — Métrorragies post-ménopausiques et tumeurs de l'ovaire. (*Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franç.*, 1962, **14**, 2, 169-171.)

— Statistique d'une série de métrorragies post-ménopausiques. (*VIII^e Journées Chirurgicales du Sud-Est*, Section » Gynécologie et Obstétrique », séance du 23 novembre 1962.)

SERMENT (H.), GARRIGUES (J.C.), LAFFARGUE (P.), FELCE (A.) et CODACCIONI (J.L.). — Métrose hyperplasique post-ménopausique avec hyperthécose ovarienne. Elévation des œstrogènes et du prégnanetriol urinaire. Résultat de la castration. (*Ann. Endocr.*, 1964, **25**, 6, 651-656.)

SOUZA SANTOS. — Post menopausal genital blood loss. (*Acta Gynaec. Obstet. Hisp. Lusit.*, 1963, **12**, 1, 49-58.)

SUTHERLAND (A.M.) and MACBRIDE (J.M.). — Post menopausal bleeding associated with endometrial hyperplasia. (*J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1954, **61**, 2, 238-243.)

TROISIER (S.). — Quatre cas de métrorragies après la ménopause. Discussion sur leur étiologie. (*Presse Médicale*, 1961, **69**, 9, 414-415.)

WAGNER (H.). — Hémorragies génitales dans la ménopause avec considérations particulières de l'hyperplasie glandulo-kystique. (*Arch. Gyn.*, 1950, **177**, 4, 460-472.)

CANCERS DE L'ENDOMETRE ET OVAIRES

BRET (A.J.), BARDIAUX (M.) et MOLINIER (J.P.). — Hyperfolliculine et cancer. (*Rev. Franç. Gynéc.*, 1955, **56**, 194-205.)

CORBET (R.M.), MILLER (A.A.), TODE (W.H.). — Endometrial carcinoma associated with feminizing tumor of ovary ; report of a case. (*J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1952, **59**, 368-371.)

DOCKERTY (M.B.) and MUSSEY (E.). — Malignant lesions of the uterus associated with estrogen producing ovarian tumors. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1951, **61**, 147-153.)

FÉRAY. — Conditions endocriniennes des cancers de l'endomètre. (*Thèse Médecine*, Paris, 1965, n° 618.)

FRATCHMANN (K.G.). — Granulosa-theca-cell tumor associated with endometrial carcinoma. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1961, **81**, 4, 779-781.)

Fremont-Smith (M.), Meigs (J.V.), Graham (R.M.), Gilbert (H.). — Cancer of endometrium and prolonged estrogen therapy. (*J.A.M.A.*, 1946, **131**, 805-808.)

Garnet (J.D.) and Ziel (H.K.). — Association of theca-cell tumor with endometrial carcinoma. Report of two cases. (*West. J. Surg.*, 1962, **70**, 2, 86-88.)

Greene (J.W. Jr). — Feminizing mesenchyomas (granulosa-cell tumors) with associated endometrial carcinoma ; review of literature, and study of material of ovarian tumor registry. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1957, **74**, 31-41.)

Gusberg (S.B.). — The histogenesis of endometrial cancer a view from the follicle. (*Bull. Sloane Hosp.*, 1964, **10**, 163-169.)

Hertig (A.T.). — Endocrine ovarian-cancer relationships. (*Cancer*, Philadelphie. 1957, **10**, 4, 838-841.)

Imgram (J.M. Jr) and Novak (E.). — Endometrial carcinoma associated with feminizing ovarian tumors. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1951, **61**, 774-789.)

Ingram (C.D.), Black (W.C.) and Rutledge (E.K.). — Relationship of granulosa-cell tumors of ovary to endometrial carcinoma. (*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1944, **48**, 760-773 ; 1944, **49**, 541.)

Jensen (E.I.) and Ostergaard (E.). — Clinical studies concerning the relationship of estrogens to the development of cancer of the corpus uteri. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1954, **67**, 5, 1094-1102.)

Khanna (S.D.) et coll. — Theca cell. Tumor of the ovary with endometrial carcinoma. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1964, **88**, 4, 552.)

Leis (H.P.). — Endocrine prophylaxis of breast cancer with cyclic estrogen and progesterone. (*Int. Surgery*, 1966, **45**, 496-503.)

Laffargue (P.), Luscan (R.) et Lavernhe (P.). — Hyperplasie fonctionnelle du stroma ovarien. Thécome et cancer de l'endomètre. (*Bull. Ass. Franç. Cancer*, 1952, **39**, 3, 290-305.)

MacKay (D.G.). — A review of status of endometrial cancer. (*Cancer Res.*, 1965, **25**, 1182-1187.)

Marcus (C.C.). — Ovarian cortical stroma hyperplasie and carcinoma of the endometrium. (*Obstet. and Gynec.*, 1963, **21**, 175-186.)

Marmorston (J.), Crowley (L.G.), Myers (S.M.), Stern (E.) and Hopkins (C.E.). — Urinary excretion of estrone, estradiol and estriol by patient with breast cancer and benign breast disease. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1965, **92**, 460-467.)

Novac (E.R.) and Mohler (D.I.). — Ovarian stromal changes in endometrial cancer. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1953, **65**, 1099.)

Novak (E.) and Rutledge (F.). — Atypical endometrial hyperplasia simulating adenocarcinoma. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1948, **55**, 46-63.)

Novak (E.), Yui (E.). — Relation of endometrial hyperplasia to adenocarcinoma of uterus. (*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1936, **32**, 674-698.)

Osborne (M.P.) and Pitts (R.M.). — Therapeutic cophorectomy for advanced breast cancer ; the signifiance of metastase to the ovary and of ovarian cortical stroma hyperplasia. (*Cancer*, 1961, **14**, 126-130.)

Roddick (J.W.) and Greene (R.R.). — Relation of ovarian stromal hyperplasis to endometrial carcinome. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1957, **73**, 4, 843-851, 851-852.)

Roux (G.), Marchal (G.), Loubatières (R.) et Rapp (P.E.). — Rôle de l'œstrogénie persistante post-ménopausique dans le déterminisme du cancer du corps. (*Montpellier Chirurgical*, 1953, **4**, 2, 7-27.)

Serment (H.), Ruf (H.) et Felce (A.). — Cancers de l'endomètre. (*Rev. Franç. Gynéc.*, 1962, **57**, 10, 597-620.)

Shaw and Dastur (B.). — The association of certain ovarian cells with endometrial cancer. (*Brit. Med. J.*, 16 juillet 1949, 113-116.)

Sherman (A.E.) and Woolf (R.B.). — An endocrine basis for endometrial carcinoma. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1959, **77**, 2, 233-242.)

Smith (G.), Van (S.). — Carcinoma of endometrium. A review of the results of treatment through 1935. (*New Engl. J. Med.*, 1941, **225**, 608-615.)

Speert (H.). — The premalignant phase of endometrial carcinoma. (*Cancer*, New York, 1952, **5**, 5, 927-944.)

Sommers (S.C.) and Teloh (H.A.). — Ovarian stromal hyperplasia in breast cancer. (*Arch. Path.*, 1952, **53**, 160-166.)

Van Bouwdijk Bastiaanse (M.A.). — Cancer of body of uterus. (*J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1952, **59**, 611-616.)

Way (S.). — Etiologie du cancer du corps de l'utérus. (*J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1954, **61**, 1.)

Woll (E.), Hertig (A.T.), Smith (G.), Van (S.) and Johnson (L.C.). — The ovary in endometrial carcinome. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1948, **56**, 617-633.)

THECOME — HYPERTHECOSE

Beck (R.P.) et Latour (J.P.A.). — Atypical fibromas and thecomas of the ovary. (*Obstet. and Gynec.*, 1962, **19**, 228.)

Boinet (G.), Marty (R.) et Isidor (P.). — A propos de certaines dystrophies ovariennes : étude anatomique et expérimentale de l'hyperthécose. (*C.R. Soc. Franç. Gynéc.*, 1960, **30**, 1, 34-52.)

Busby (T.) et Anderson (G.W.). — Mésenchymomes féminisants de l'ovaire : 107 cas de tumeurs de la granulosa, de granulosa-thécomes et de thécomes. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1954, **68**, 1391.)

Comiti (J.M.), Mérite (G.) et Piana (L.). — Thécome de l'ovaire bilatéral associé à un cancer de l'endomètre. A propos d'une observation.

Coppedge (W.N.) and Hasty (B.). — Estrinism in a girl 2 1/2 years of age, with minimal ovarian changes suggestives of thecosis. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1960, **80**, 4, 637-640.)

Culiner (A.) and Shippel (S.). — Virilism and theca-cell hyperplasia of ovary syndrome. (*J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1949, **56**, 439-445.)

Brux (J. de) et Dorangeon (P.). — Tumeur ovarienne à type de thécome contenant des cellules de Leydig avec syndrome hyperfolliculinique chez une femme ménopausée. (*Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franç.*, 1959, **11**, 2, 104-111.)

Della Corte (M.). — Thécome de l'ovaire et adénocarcinome de l'endomètre. (*Rass. Int. Clin. Thér.*, 1958, **38**, 18, 817-828.)

Della Rocca (I.) et Wedenissow (J.). — A propos d'un cas de thécome de l'ovaire chez une jeune femme. (*Arch. Obstét. Gynéc.*, 1960, **65**, 934-943.)

Frankel (L.). — Thecome and hyperthecosis of the ovary. (*J. Clin. Endocr.*, 1943, **3**, 557.)

Ganem (K.), Friedell (G.A.) and Sommers (S.C.). — A study of ovarian thecomasis. (*Calif. Med.*, 1962, **96**, 4, 254-256.)

Gastaud (G.). — A propos d'un thécome malin de l'ovaire. (*Marseille Chirurg.*, 1958, 10/4, 505-509.)

Geist (S.H.) and Gaines (J.A.). — Diffuse luteinization of ovaries associated with masculinization syndrome. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1942, **43**, 975-983.)

Gemzell (C.A.), Tillinger (G.) and Westman (A.). — Diffuse stroma luteinization of ovaries associated with masculinization syndrome and endometrial hyperplasia. (*Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 1956, **35**, 42-56.)

Gloor (P.). — Granulosa zell tumor. (*Gynaecologia*, Basel, 1951, **132**, 4, 219-241.)

Hobson (M.W.). — Bilateral theca cell tumor of the ovary. A case report. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1962, **83**, 5, 678-680.)

Knight (W.R.). — Theca-cell tumors of ovary with report of 15 cases and review of literature. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1948, **56**, 311-324.)

Koss (L.G.), Pierce (V.) et Brunschwit (G.A.). — Pseudothecomas of ovaries. (*Cancer*, 1964, **17**, 1, 79-85.)

LAFFARGUE (P.), RUF (H.) et VALLETTE (C.). — L'ovaire de la grossesse. (*Rev. Franç. Endocr. Clin. et Métab.*, 1966, **7**, n° 6, 487.)

LAFFARGUE (P.), BIANCARDI et LEBAIL. — Thécome et grossesse. (*Sem. Hôp. Paris, Arch. Anat. Path.*, 10 décembre 1953.)

LARSSON (E.) and OLSON (A.W.). — Thécome associé à un carcinome de l'endomètre. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1953, **66**, 2, 432-435.)

LAURAIN (A.R.) and MONROE (T.C.). — Mixed mesodermal sarcoma of corpus uteri associated with bilaterla thecoma. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1959, **78**, 613-617.)

LEOPOLDI (J.P.). — Considération à propos d'une observation de coexistence de thécomes bilatéraux des ovaires et d'un cancer de l'endomètre. (*Thèse Médecine*, Marseille, 1961, n° 30.)

MATHIEU (J.) et PLAUCHU (M.). — A propos de douze observations de tumeurs à cellules de la granuleuse et de la thèque (folliculomes de l'ovaire). (*Lyon Chirurgical*, 1949.)

MAYER (M.). — Thécome et adénocarcinome utérin. (*Gynéc. et Obstét.*, 1955, **54**, n° 4, 452-463.)

MAZZELLA (G.). — Fibroma of the ovary. (*Rass. Int. Clin. Ther.*, 1963, **43**, 1, 28-38.)

MILLAR (K.G.), PARK (W.W.). — Thecoma ovarii malignum. (*J. Path. Bact.*, 1962, **84**, 1, 221-225.)

MACKAY (D.G.). — Ovarian cortical stroma hyperplasia (in progress of gynecology, vol. III). (Ed. by J.V. Meigs and S.H. Sturgis. New York, Gruned Stratton Inc., 1957, 3-19.)

MORRISON (C.W.) and WOODRUFF (J.D.). — Fibrothecoma and associated ovaria stromal neoplasia. (*Obstet. and Gynec.*, 1964, **23**, 344-352.)

MULLER (P.), DELLENBACH (P.) et PHILIPPE (E.). — A propos d'un fibrothécome de l'ovaire. (*Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franç.*, 1965.)

NOKES (J.M.), CLAIRBONNE (H.A. Jr) and REINGOLD (W.N.). — Thecoma with associated virilization. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1959, **78**, 722-729.)

ROTTINO (A.) and MACGRATH (J.F.). — Hyperplasia and luteinization of ovarian stroma associated with masculinization. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1943, **45**, 863-868.)

ROUCHY (R.). — Syndrome d'hyperlutéinisation massive de la grossesse. (*Rev. Franç. Gynéc.*, 1959, 54, 2.)

SCULLY (R.E.). — Stromal luteoma of the ovary. (*Cancer*, juin 1964, 17, 6, 769-778.)

— An anushal ovarian tumour containing leydig cells gut associated with endometrial hyperplasia in a post-menopausal woman. (*J. Clin. Endocr. and Metab.*, 1953, **13**, 10, 1254-1263.)

Serment (H.), Piana (L.) et Felce (A.). — Deux tumeurs thécales de l'adulte. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue Franç.*, 1962, **14**, 2, 176-178.)

Shippel. — The ovarian theca cell. Part IV : The hyperthecosis syndrome. (*J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1955, **62**, 321.)

Spardling (D.W.). — Tumeurs des cellules thécales. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1950.)

Sternberg (W.H.) and Gaskill (C.J.). — Theca-cell tumors ; with report of 12 new cases and observations on possible etiologic role of ovarian stroma hyperplasia. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1950, **59**, 575-587.)

Sternberg (W.H.). — Association of masculinizing ovarian hilus cell tumors, ovarian stromal hyperplasia, and luteinlike cell proliferation. (*Amer. J. Path.*, 1955, **31**, 571.)

Traut (H.F.) and Marchetti (A.A.). — Consideration of so called « granulosa » and « theca » cell tumors of ovary. (*Surg. Gynec. Obstet.*, 1940, **70**, 632-642.)

Varangot. — Les tumeurs de la granulosa. (*Thèse Méd.*, Paris, 1937, n° 605.)

Vlad (V.), Hanutiu (N.) et Angelescu (V.). — La tumeur thécale de l'ovaire. (*Gynéc. et Obstét.*, 1957, **56**, 1, 353-364.)

OVAIRE MENOPAUSIQUE
HYPERPLASIE DU STROMA
HYPERFOLLICULINIE POST-MENOPAUSIQUE

Ballon (L.). — Twin pregnancy after menopause. (*Brit. Med. J.*, 1941, **1**, 121.)

Bigelow (B.). — Comparaison of ovarian and endometrial morphology spanning the menopause. (*Obstet. and Gynec.*, 1958, **11**, 487-513.)

Bourg (R.). — Hyperplasie glandulo-kystique, métaplasie malpighienne pavimenteuse et carcinome utérin. Leur origine commune dans l'interstitielle ovarienne. (*Ann. Endocr.*, 1947, **8**, 2, 165-170.)

Breuer (H.), Nocke (W.) and Bayer (J.M.). — Effect of A.C.T.H. and cortisone on the urinary oestrogens in cophorectomised and post-menopausal women, with mammary cancer. (*Acta Endocr.*, 1958, suppl. 38, 69.)

Brown (J.B.), Falconer (C.W.A.) and Strong (J.A.). — Urinary oestrogens of adrenal origin in women with breast cancer. (*J. Endocr.*, 1959, **19**, 1, 52.).

Camuri. — Fonction ovarienne à la ménopause. (*Rev. Obstét. Gynéc.*, 1958, **13**, 2, 104.)

Dicfalusy (E.) and Lauritzen (C.). — Oestrogen beim menschen. (Berlin, Springer, 1961, 408-410.)

Engle (E.T.). — Aspects of aging as reflected in human ovary and testis in recent progress hormone research. (Ed. by G. Pincus. New York, Academic Press Inc., 1955, vol. II, 291-306.)

Ham (R.G.). — A case in wich pregnancy occured after the menopause. (*J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1902, **2**, 290.)

Heller (C.B.), Farrey (I.P.) and Myers (G.B.) (cités par Lajos). — *J. Clin. Endocr.*, 1944, **4**, 101.

Hertig (A.T.) (cité par Lajos). — *J. Clin. Endocr.*, 1944, **4**, 581.

Kistner (R.W.) and Smith (O.W.). — Observation on the use of a non steroidal oestrogen antagonist Mer 25. Effects in endometrial hyperplasia and Stein Lewenthal syndrome. (*Fertil. and Steril.*, 1961, **12**, 121-141.)

Laffargue (P.) et Luscan. — Les hyperplasies fonctionnelles adénomatoïdes des cellules du stroma ovarien. (*Presse Méd.*, 1951, **59**, 20, 403-406.)

Lajos (L.), Illei (Guy), Hecskes (L.), Mustchler (F.) and Hobor (J.). — Hyperoestrogenism after the menopause. (*J. Obstet. Gynaec. Brit.*, 1963, **70**, 6, 1016-1023.)

Masukawa (T.). — Vaginal smears in women past 40 years of age, with emphasis on their remaining hormonal activity. (*Obst. Gynec.*, 1960, **16**, 407-413.)

Papanicolaou (G.N.). — Existence of a post menopause sexual rhythm in women as indicated by the study of vaginal smear. (*Anat. Rec.*, Suppl., 1933, **55**, 71.)

Papanicolaou (G.N.) and Shorr (E.). — Action of the ovarian follicular hormone in the menopause as indicated by vaginal smears. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1936, **31**, 806.)

Plate (W.P.). — An ovarian interstitiel cell. Tumor with oestrogenic function. (*Acta Endocr.*, 1957, **26**, 4, 489-498.)

Randall (C.L.), Birtch (P.K.) and Harkins (J.L.). — Ovarian function after the menopause. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1957, **74**, 4, 719-732.)

Riley (G.M.). — Endocrinology of the climateric. (*Clin. Obstet. Gynec.*, 1964, **72**, 432-450.)

Saurano (H.). — Histologie, histopathologie and function of the senile ovary. (*Ann. Chir. Gynaec. Fenn.*, 1951, vol. 41, suppl. 1, 4-66.)

Savard. — Rôle des gonadotropines dans la biogénèse des stéroïdes ovariens. In «Les fonctions endocrines de l'ovaire». (Paris, Gauthier-Villars édit., 1966, 1 vol., 205 p.)

Schneider (G.T.) and Betchel (M.). — Ovarian cortical stromal hyperplasia. (*Obstet. and Gynec.*, 1956, **8**, 713-719.)

Scully (R.E.). — Hyperestrinism in old women. Report of a case with cortical and medullary hyperplasia of the ovaries and possible adrenal activity. (*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1953, **65**, 1248.)

Simar (L.L.) et Simard (R.). — Hyperplasie des cellules sympathicotropes de l'ovaire avec syndrome hormonal. (*Rev. Canad. de Biol.*, 1942, **1**, 572.)

Struthers (R.A.). — Post-menopausal oestrogen production. (*Brit. Med. J.*, 1956, **49**, 79, 1321-1335.)

Takazawa (K.), Ito (T.) and Matsumoto (S.). — Histo chimical study on aging of ovary. (*Jap. J. Obstet. Gynec.*, 1964, vol. II, 2, 105-124.)

Yin (Ph.) and Sommers (Sc.). — Some pathologic correlations of ovarian stromal hyperplasia. (*J. Clin. Endocr.*, 1961, **21**, 472-477.)

Winter (G.T.), Hautsch (R.) et Rotter Pool. — L'influence hormonale de l'endomètre à la ménopause. (*Acta Endocr.*, 1956, **23**, 3, 295-312.)

N.B. :

Carcatzoulis (S.). — La surrénale comme source d'œstrogènes : la sécrétion des œstrogènes chez la femme castrée et surrénalectomisée. (*Presse Médicale*, 1961, **69**, 2437-2439.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 15

Chapitre I : Etude embryologique et histologique du stroma ovarien 17
— Embryologie 17
— Evolution histologique de l'ovaire au cours de l'âge 19

Chapitre II : Matériel d'étude et corrélations anatomo-cliniques 23
— Tableaux des observations 24
— Réflexion à propos des corrélations anatomo-cliniques 44

Chapitre III : Possibilité évolutive du stroma au cours de la ménopause et de la post-ménopause 62

Conclusions 67

Bibliographie 69

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes Confrères si j'y manque.